

Neuroinflammatoriska sjukdomar hör till de behandlingsbara sjukdomstillstånden inom neurologin. Men för ett flertal av sjukdomstillstånden, i särklass de som drabbar det perifera nervsystemet, är fortfarande den exakta kunskapen om vilka immunologiska avvikelser som ligger bakom relativt begränsad. Därför utgörs den ideala immunomodulerande terapin idag av läkemedel som utan att samtidigt riskera allvarliga långtidsbiverkningar slår brett mot de olika immunologiska aktörerna som T-celler, B-celler, makrofager och komplement. Högdos humant intravenöst immunglobulin (IVIg) är bland de få immunomodulerande terapier som uppfyller dessa villkor. Här presenterar överläkare **Rayomand Press**, neurologiska kliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge IVIg:s många användningsområden.

**I dag utgör** neuroinflammatoriska sjukdomstillstånd det vanligaste behandlingsområdet för intravenöst immunglobulin (IVIg)<sup>1</sup>. Historiskt sett började dock användning av IVIg redan år 1981 efter observationen att två patienter med agammaglobulinemi fick en förbättring även av sin koexisterande trombocytopeni när de behandlades med IVIg. Samma år rapporterade Imbach ett positivt resultat vid behandling av tretton barn med idiopatisk trombocytopen purpura (ITP) med IVIg i dosen 0,4 gram per kilo och dag i fem påföljande dagar.

IVIg består av en koncentrerad renad blandning av antikroppar som extrahe-rats ur donatorplasma, och som till största del (mer än 95 procent) består av immunglobulin G (IgG). De framställs normalt av poolad plasma från minst 1 000–10 000 donatorer. Med detta stora antal donatorer anses IVIg innehålla hela specificitetsspektrum för samtliga antikroppar som är producerade i donatorpoolen<sup>1</sup>.

#### FARMAKODYNAMIK OCH -KINETIK

IVIg har en bred inverkan på immunsystemet på T-cell-, B-cell-, makrofag- och komplementnivå. Det är troligt att ett samspel av flera av dessa verkningsmekanismer avgör dess effekt vid behandling av respektive immunmedierade neurologiska sjukdomstillstånd. Några kända immunmodulerande effekter av IVIg framgår av tabell 1 och figur 1<sup>2</sup>.

IgA-koncentrationen i IVIg-produkter är relativt låg men skiljer sig något mellan olika fabrikat, vilket kan ha betydelse vid behandling av patienter med IgA-brist och anti-IgA-antikroppar. De vanligaste biverkningarna förknippade med IVIg-behandling beror på dess hyperviskositet (tabell 2)<sup>2</sup>. Biotillgängligheten för IVIg är 100 procent. IgG-nivån femdubblas i plasma och fördubblas i cerebrospinalvätskan (CSF) inom 2–3 dagar efter en intravenös infusion av 2 gram/kg av IVIg. CSF-nivåerna av IgG

normaliseras inom en vecka, medan halveringstiden för IgG i plasma är 18–35 dagar (figur 2)<sup>1</sup>. Den relativt kortare intratekala halveringstiden för IgG förklarar varför IVIg verkar vara effektivare för behandling av sjukdomstillstånd utanför CNS (det vill säga inflammatoriska neuromuskulära sjukdomar) än de i CNS.

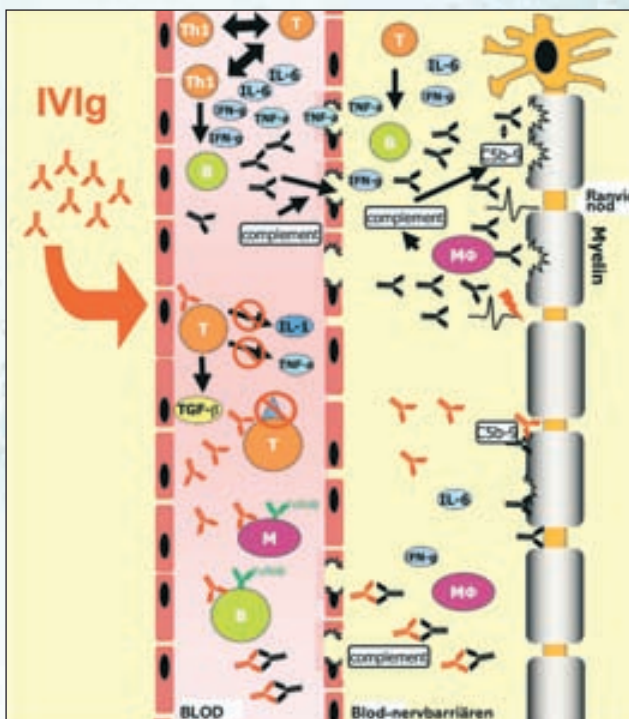
Faktorer som bidrar till en normalisering av plasmanivåer av IgG efter IVIg-infusion är initialt hastigheten för dess extravasala fördelning och därefter

Figur 1. Immunpatogenes av inflammatoriska neuropatier och mekanism för den antiinflammatoriska terapeutiska effekten av intravenöst immunglobulin (IVIg): Immunpatogenes: En aktivering av inflammatoriska autoreaktiva antimyelin-T-celler (TH1) och B-celler utanför blod-nervbarriären (BNB), det vill säga i blodet och lymfoida organ, kännetecknar inflammatoriska neuropatier (upptill i bilden). Autoreaktiva celler producerar inflammatoriska cytokiner som IFN-gamma (interferon gamma), TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor alpha), IL-6 (interleukin 6) och autoantikroppar (svarta molekyler). Cytokinerna och autoantikropparna penetrerar en skadad BNB och binder tillsammans med komplement och makrofager specifika antigen på myelin i perifera nerver, vilket leder till myelinskada. Antiinflammation: IVIg (röda IgG-molekyler) hämmar produktionen av de pro-inflammatoriska cytokinerna IL-1 (interleukin 1) och TNF- $\alpha$ , samtidigt som den ökar produktionen av den antiinflammatoriska cytokinen TGF- $\beta$  (transforming growth factor beta). IVIg sänker uttryck av adhesionsmolekylen ICAM (intercellular adhesion molecule) på lymfocyter (blå triangel på T-cell mitt i bilden) och hindrar därmed passage av T-celler genom BNB till den perifera nervvävnaden. IVIg höjer dessutom uttryck av Fc-receptorn FcRIIB (grön molekyl) på B-celler och på monocyter, vilket bland annat leder till ökad nedbrytning av endogena autoantikroppar. Vidare hämmar IVIg autoantikroppar genom antiidiotypisk bindning, vilket reducerar nivå av cirkulerande antimyelin-antikroppar. IVIg hämmar dessutom bindning av komplement (C5b-9) till dessa autoantikroppar på perifera nervers myelin. Sammantaget leder IVIg:s diverse immunomodulatoriska effekter till att hindra den makrofagmedierade demyeliniseringen av perifera nerver vid inflammatoriska neuropatier. B = B-cell, T = T-cell, M = monocytt och M = makrofag. Autoantikroppar = (Y), IVIg = (Y)/Nina – kan du göra ett svart och ett rött fett Y så som föreslaget här?/Med särskilt tillstånd från HP Hartung, , Lehmann HC och Hartung HP. 2011, J Neuroimmunol;231:61–69.

# Många användningsområden för högdos HUMANT IVIG

*”Randomiserade kontrollerade studier stödjer användning av IVIg för behandling av GBS, CIDP, MMN, MG-skov, LEMS och SPS”.*

IMMUNPATOGENES AV INFLAMMATORISKA NEUROPATIER OCH EFFEKT AV IVIG



## INTRAVENÖST IMMUNGLOBULINS PÅVERKAN PÅ IMMUNSYSTEMET

INVERKAN PÅ IMMUNSYSTEMET	NEUROLOGISK SJUKDOM
<i>Cytokiner</i> Neutralisering av cytokiner som IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$	GBS, CIDP, MG, DM
<i>Kemokiner och kemokinreceptorer (nedregleras)</i>	CIDP, GBS
<i>Adhensionsmolekyler</i> Nedreglering av ICAM-1	GBS, CIDP, DM
<i>Metalloproteinaser</i> Nedreglering av MMP-2 och MMP-9	GBS, CIDP
<i>Komplement</i> Inhibering av komplementbindning (C3b och C4b)	DM, GBS, CIDP, MG
<i>T-cellsproliferation/aktivering</i> Hämning av T-cellsproliferation, ökad apoptos och T-cellsdeaktivering genom bindning till MHC	GBS, CIDP, DM
<i>Monocyter/makrofager</i> Ökad monocytaapoptos Mättnad av Fc-receptorer på makrofager Aktivering av regulatoriska makrofager genom Fc $\gamma$ R1b-receptorn.	GBS, CIDP, DM
<i>B-celler/autoantikroppar</i> Hämning av B-cellsdifferentiering och endogen IgG-produktion, ökad katabolism av endogen IgG genom bindning till FcRn-receptor, neutralisering av patogena antikroppar, genom anti-idiotypisk bindning till F(ab) av endogena autoantikroppar.	MG, LEMS, SPS, MMN, GBS, CIDP

Tabell 1. IVIg:s påverkan på immunsystemet och relevansen för respektive sjukdom. GBS = Guillain-Barré syndrom; CIDP = kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati; MG = myastenia gravis; DM = dermatomyosit; MMN = multifokal motorisk neuropati; LEMS = Lambert-Eaton myasteni syndrom; SPS = Stiff Person Syndrom.

dess endogena katabolism och renala utskördning.

### MÅNGA INDIKATIONSOMRÅDEN

Det finns ett stort antal indikationer för IVIg-behandling inom Neurologi. Randomiserade kontrollerade studier stödjer användning av IVIg för behandling av följande immunmedierade neurologiska sjukdomar: Guillain-Barré syndrom (GBS), kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati (CIDP), multifokal motorisk neuropati (MMN), myastenia gravis-skov (MG), Lambert-Eaton myasteni (LEMS) och Stiff Person Syndrom (SPS)(tabell 3)<sup>2</sup>.

Indikationerna GBS, CIDP och MMN har formell godkänt för specifika IVIg-preparat av den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA och i CIDP-fall även av den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA. I Sverige däremot behandlas dessa sjukdomar i prak-

tiken med IVIg på ett produktspecifikt sätt, då bioekivalent-principen i dagsläget ännu tillämpas på de flesta håll.

Här följer en beskrivning av neuroinflammatoriska sjukdomstillstånd där behandling med IVIg är antingen indicerad på basis av evidens från randomiserade kontrollerade studier, eller där behandling med IVIg med framgång har testats i små patientgrupper.

**Guillain-Barré syndrom (GBS)** GBS är en akut insättande inflammatorisk neuropati där myelin eller axon i perifera nerver angrips av autoreaktiva T-celler, B-celler och makrofager (figur 1). Symtomen består av progressiva slappa pareser och sensoriska symtom i armar och ben, kranialnervs-, respiratorisk och autonom påverkan. Den progressiva fasen på max fyra veckor följs av en plåtfas på dagar till veckor och därefter en konvalescensfas.

*”Det är troligt att ett samspel av flera av IVIg:s verkningsmekanismer avgör dess effekt vid behandling av respektive immunmedierade neurologiska sjukdomstillstånd.”*

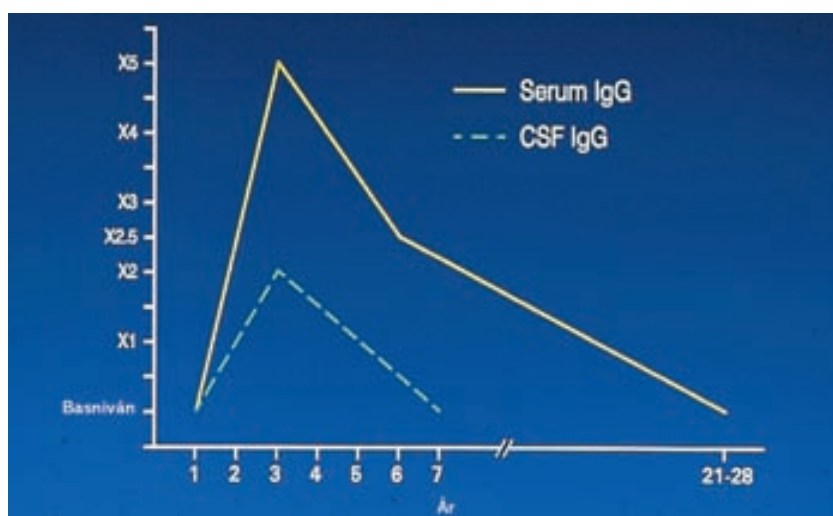
IVIg (totaldos på 2 gram/kg) är lika effektiv som plasmaferes vid behandling av patienter med den demyeliniserande formen av GBS, det vill säga akut inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati (AIDP). Evidens för effekt gäller om behandling inleds inom de

## BIVERKNINGAR AV IVIG

BIVERKNING	RISKFaktorER	HANDLÄGGNING
1. Infusionsreaktioner		
A. Icke-anafylaktiska		
Huvudvärk, frossa, subfebrilitet, myalgi	Hög infusionshastighet, intorkning	Långsam infusionshastighet, uppvätskning före behandling, Alvedon alternativt Ipren före behandling, byte till annan IVIg-produkt
B. Anafylaktiska		
Hudrodnad, klåda, dyspné, angiödem, blodtrycksfall, chocktillstånd	IgA-brist med samtidig förekomst av anti-IgA-antikroppar	Byt till IVIg-produkt med låg IgA-halt om behandlingen måste fortsätta, premedicinering med Prednisolon om enbart lättare symtom
2. Vaskulära händelser		
Venös och arteriell tromboembolism, hjärtsvikt	Hög ålder, hjärtkärlsjukdom, immobilitet, hyperviskositet som vid intorkning, paraproteinemi och polycytemi	Långsam infusionshastighet, uppvätskning
3. Njurpåverkan	Känd njursjukdom, hypovolemi, Diabetes mellitus	Uppvätskning, långsam infusionshastighet, undvikande av sukroshaltiga IVIg-produkter
4. Aseptisk meningit	Känd migrän	Långsam infusionshastighet, Prednisolon i 3 dagar med start dag 1 av IVIg-kuren

Tabell 2. IVIg-biverkningar och strategier för bemötande av dessa.

## IMMUNGLOBULIN G-NIVÅER I SERUM OCH CSF



Figur 2. Immunglobulin G-nivåer (IgG) i serum och cerebrospinalvätska (CSF) tre dagar efter infusion av IVIg 2 gram/kg. IgG ökar femfaldigt i serum och tvåfaldigt i CSF. Snabb diffusion till extravasala spatier följer därefter<sup>2</sup>.

första två sjukdomsveckorna för patienter med AIDP som inte kan gå fem meter utan hjälp<sup>3</sup>. Det är således oklart om patienter med lindrigare former av GBS har nytta av IVIg-behandling.

Ett kliniskt problem som inte sällan uppstår är hur man hanterar behandlade AIDP-patienter som fortsätter att försämrans eller som inte förbättras inom en till två veckor efter given IVIg. I dessa lägen lönar det sig inte att byta till en annan behandling, då kombinationen plasmaferes och IVIg inte är överlägset monoterapi med IVIg<sup>3</sup>. Dessa patienter har visat sig ha benägenheten att inte stiga i serum IgG-nivån efter IVIg-kuren på samma sätt som responders, vilket troligtvis beror på individuella skillnader i hastighet för IVIg-katabolism<sup>4</sup>.

Fluktuerande symtom kortvarigt efter klinisk stabilisering av behandlade patienter ses hos 8–16 procent av patienter

## BEHANDLINGSINDIKATIONER MED EVIDENSGRAD OCH REKOMMENDATION

SJUKDOM	EVIDENSGRAD (KLASS/NIVÅ)	REKOMMENDATION FÖR IVIG-TERAPI
<i>Akut inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati (AIDP-GBS)</i>	I /A	1:a-handsbehandling; effekt likvärdig plasmaferes.
<i>Kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati (CIDP)</i>	I/A	1:a-handsbehandling; effekt likvärdig plasmaferes och steroider, fast steroider har en något lägre evidensgrad.
<i>Multifokal motorisk neuropati (MMN)</i>	I/A	1:a-handsmedel.
<i>Neuromuskulär transmissionsrubbnig</i> - Myasten kris/skov (MG)	I/B	2-3:e-handsbehandling; effekt likvärdig plasmaferes.
- Korttidsunderhåll efter skov	III/C	
- Lambert-Eaton myasteni (LEMS)	II/C	2:a-handsbehandling.
<i>Myosit</i> - Dermatomyosit	I/B	2:a-handsbehandling i kombination med steroider.
- Polymyosit	III/C	2:a-handsbehandling i kombination med standardbehandling.
- Dysfagi vid inklusionskroppsmysit	I/C	Beskedlig effekt mot dysfagi, använd i selekterade fall.
<i>Stiff Person Syndrom</i>	I/A	2:a-handsbehandling.
<i>Paraproteinemi-relaterad neuropati</i> - IgM	I/C	Beskedlig korttidseffekt i selekterade fall.
- IgG/IgA	III/C	Effekt enbart om IgG/IgA paraprotein vid CIDP-fenotyp.
<i>Demyeliniserande sjukdomar i CNS</i> - Multipel skleros (skov)	I /B	Motstridig data. Troligtvis effektiv mot skov och kan användas vid speciella tillfällen som till exempel under graviditet och postpartum.
- Akut disseminerad encefalomyelit (ADEM)	III-IV/GCPP	2:a handsbehandling i steroidresistenta fall; effekt likvärdig plasmaferes.
<i>Postpoliosyndrom</i>	I/GCPP	2:a handsbehandling i selekterade fall med mkt. snabb progress + bevis för neuroinflammation.
<i>Paraneoplastiska syndrom</i> - Paraneoplastisk Cerebellär degeneration	III-IV	Inadekvat data för att rekommendera behandling.
- Sensorisk neuro(no)pati	III-IV	Inadekvat data för att rekommendera behandling.
- Limbisk encefalit	III-IV	Inadekvat data för att rekommendera behandling.
- Neuromyotoni (Isaacs syndrom)	III-IV	Inadekvat data för att rekommendera behandling.
- Opsoclonus-ataxi syndrom	III/GCPP	2:a-3:e-handsbehandling.
<i>Rasmussens encefalit</i>	IV/GCPP	Selekterade fall som inte svarar på standardterapi.

#### EVIDENSGRAD KLASSER

Klass I: RCT tillgänglig; klass II: kontrollerade icke-randomiserade studier, eller randomiserade studier med enbart fåtal inkluderade patienter; klass III: okontrollerade studier; klass IV: fallbeskrivningar.

#### EVIDENSGRAD NIVÅER

EFNS Level A (bevisar positiv-, negativ- alt avsaknad av effekt): Minst 1 övertygande klass I-studie, alt 2 övertygande klass II-studier.

EFNS Level B: (trolig positiv-, negativ-, alt avsaknad av effekt): Minst 1 klass II-studie eller 1 klart övertygande klass III-studie.

EFNS Level C: (möjlig positiv-, negativ-, alt avsaknad av effekt): Minst 2 övertygande klass III-studier.

EFNS GCPP: Good Clinical Practice Point: Allmän rekommendation: Små klass III-studier, eller enbart klass IV-studier tillgängliga.

Tabell 3. Evidensgrad och rekommendation per indikationsområde för IVIg enligt European Federation of Neurological Sciences (EFNS)(3).

terna och går att behandla genom upprepnings av samma immunmodulerande terapi som initialt har administrerats (det vill säga IVIg eller plasmaferes)<sup>3,4</sup>.

*”I ett sjukvårdssystem med ändliga ekonomiska resurser förutsätter val av dyrbara terapier, som IVIg en seriös uppföljning av patienterna med validerade skattningsskalor.”*

**Kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati (CIDP)** CIDP är en kronisk inflammatorisk motorisk och sensorisk neuropati, där myelin i perifera nerver angrips av autoreaktiva T-celler, B-celler och makrofager (figur 1). Symtomen består av subakut progressiv muskelsvaghet och sensorisk störning i benen och armarna under minst åtta veckor, vilket inom kort brukar leda till betydande gånghandikapp.

IVIg, kortikosteroider och plasmaferes utgör första handsbehandlingsalter-

nativen vid CIDP<sup>3</sup>. För IVIg talar en något högre evidensgrad och lägre biverkningsrisk för långtidsbehandling jämfört med steroider. På basis av EFNS:s (European Federation of Neurological Societies) rekommendationer<sup>3</sup>, ICE-studiens resultat<sup>5</sup> och egna kliniska erfarenheter har den Svenska neuropatigruppen arbetat fram en nationell konsensus för målriktad behandling av CIDP (manus in press, Läkartidningen).

Patienter med CIDP-symtom som påverkar vardagliga aktiviteter/funktion föreslås behandlas med immunmodulerande behandling. Vid val av IVIg föreslås en initialdos på totalt 2 gram/kg fördelad över 2–5 dagar. En positiv effekt av initialdosen definieras som en poängs förbättring eller mer på IN-CAT-skalan (inflammatory cause and treatment)<sup>6</sup> inom tre veckor efter behandlingsstarten.

Vid positiv effekt bör underhållsbehandling inledas i en dos på 1 gram/kg var tredje vecka<sup>3</sup>, men dosen får på sikt minskas med förutsättning att behandlingsmålet upprätthålls. En fortsatt långtidsbehandling med IVIg förväntas på sikt förbättra den totala funktionsbortfallsnivån till att uppnå 4 poäng eller lägre på IN-CAT-skalan inom 6–12 månaders underhållsbehandling. Om behandlingsmålen inte uppnås föreslås övervägande av något av de övriga be-

handlingsalternativen, som steroider, autolog hematologisk stamcellstransplantation (HSCT) eller intravenös cyklofosfamid.

Behandling av CIDP med IVIg behöver inte vara livslång eftersom omkring 20 procent av patienterna går in i en långtidsremission med stabil förbättring trots 6 månaders uppehåll med behandling efter en eller flera kurer med IVIg<sup>5,7</sup>.

#### **Multifokal motorisk neuropati (MMN)**

MMN orsakas av ett övervägande B-cellsmedierat immunangrepp framförallt mot myelin invid Ranvierska noder i perifera motoriska nerver, vilket resulterar i konduktionsstörning (figur 2). Symtomen består av en asymmetrisk muskelsvaghet och atrofi med debut i de övre extremiteterna.

Elektrofysiologiskt ses demyeliniseringsstecken och i många fall även konduktionsblockering i motoriska nerver. Patienter med MMN svarar varken på steroider eller plasmaferes, varför behandlingsalternativen vid MMN är ytterst begränsade. Flertalet randomiserade kontrollerade studier har visat att IVIg på kort sikt förbättrar muskelstyrkan vid MMN. Cirka 80–90 procent av patienter med MMN svarar positivt på IVIg vid behandlingsstart, varav en tredjedel så småningom går i remission efter en tids behandling, med definitio-

nen stabil förbättring trots minst 12 månaders uppehåll med all behandling<sup>3</sup>.

Behandling med IVIg initieras med totaldosen 2 gram/kg fördelad över 2–5 dagar. Vid ett positivt behandlingssvar väljs underhållsdos på cirka 1 gram/kg varannan till var fjärde vecka, men på sikt bör dosen sänkas för att ta reda på om patienten fortfarande är i behov av fortsatt behandling, eller om den gått i remission<sup>3,7</sup>.

Försämrad behandlingseffekt, troligtvis på grund av sekundär axonal degeneration, är tyvärr inte ovanligt på sikt, även trots successiv doshöjning av IVIg. Vid terapivikt brukar tillägg av andra immunmodulerande behandlingar övervägas, dock med varierande resultat<sup>3,7</sup>.

*”Om IVIg visar sig vara effektiv mot Alzheimers sjukdom, kommer strategier för att dramatiskt öka tillgången till humant IgG att behöva utvecklas inom kort.*

**Autoimmuna myopatier** Autoimmuna myopatier består av dermatomyositis (DM), polymyositis (PM) och inklusionskroppsmysositis (IBM). Dessa myopatier kännetecknas kliniskt av progressiv, övervägande proximal muskelsvaghet med eller utan dysfagi. Vid DM förekommer även hudengagemang och vid IBM drabbas fingerflexorerna kraftigare än extensorerna.

DM orsakas av en komplementmedierad mikroangiopati (vaskulit) i muskelfascikelns periferi samt i hud. PM är ett T-cellmedierat immunangrepp mot muskelfibrer. Vid IBM ses infiltration av CD8-positiva T-celler kring muskelfibrer med rimmed vacuoles (hålrum i muskelfibrerna, kantade av blåaktigt färgade korn), varför myositen vid IBM anses vara troligtvis sekundär till en primär neurodegenerativ sjukdom i muskeln.

Ett fåtal mycket små randomiserade kontrollerade studier av IVIg-behandling har genomförts på steroidbehandlade patienter med DM och patienter med IBM, där man ser en tydlig effekt på muskelsvaghet och hudförändringar vid DM, men enbart mot dysfagi-komponenten av IBM. Vid PM finns enbart en okontrollerad studie som visar att tillägg av IVIg till cellgifter ger en additiv effekt hos 71 procent av de behandlade<sup>3,7</sup>.

### Neuromuskulär transmissionsrubbing

Myastenia gravis (MG) och Lambert-Eatons myasteni (LEMS) utgör sjukdomstillstånd orsakade av abnorm neuromuskulär transmission. MG orsakas av ett T-cells-, B-cells- och komplementmedierat immunangrepp mot antingen acetylkolinreceptor (AChR) eller muskelspecifika tyrosinkinaskinasreceptorn (MuSK) i den neuromuskulära synapsen, vilket leder till muskulär uttrötthet i kraniala, respiratoriska och spinala muskler. Vid så kallat MuSK-positiv MG dominerar bulbära och respiratoriska symtom.

Vid MG-skov finns stöd för behandling med högdos steroider och plasmaferes. IVIg har ingen effekt vid behandling av patienter med lindrig MG i stabil fas och ingen säker effekt vid långtidsbehandling av patienter med måttligt till uttalad MG i stabil fas. Däremot finns det evidens för att IVIg i totaldos på 1,2 gram/kg fördelad över 1–3 dagar är lika effektiv som plasmaferes vid behandling av MG-skov<sup>3,8</sup>. Erfarenheter vid behandling av MuSK-positiv MG med IVIg är för närvarande för begränsade för att behandlingen skall rekommenderas.

LEMS orsakas av ett B-cellsmedierat immunangrepp mot P/Q-typ spänningsberoende kalciumkanaler (VGCC) som förekommer presynaptiskt i den neuromuskulära synapsen. Sjukdomen har en paraneoplastisk bakgrund i cirka 50 procent av fallen. LEMS kännetecknas av progressiv muskulär svaghet i proximala muskler, lättare okulobulbär uttrötthet och autonoma symtom (främst muntorrhet). På basis av evidens från randomiserade kontrollerade studier rekommenderas IVIg som andrahandsbehandling mot LEMS (tabell 3)<sup>8,9</sup>.

**Autoimmuna CNS-sjukdomar orsakade av autoantikroppar** Stiff Person Syndrom (SPS) och progressiv encefalomyelit med rigiditet och myoklonus (PERM) är en familj ovanliga progressiva autoimmuna CNS-sjukdomar med idiopatisk eller paraneoplastisk bakgrund. Centralt för dessa sjukdomstillstånd är axial och extremitetsrigiditet orsakad av kontinuerlig muskulär kontraktion av agonister och antagonister.

SPS är associerad med serum- och CSF-antikroppar mot glutamic acid decarboxylas (GAD) eller GABA-receptorn och PERM med antiglycinreceptorantikroppar (GlyR), vilket leder till kortikal hyperexcitabilitet. IVIg rekommenderas som andrahandsbehandling vid SPS då den visat effekt i en randomiserad kontrollerad studie<sup>8,9</sup>. Erfarenheterna av IVIg-behandling av PERM är fortfarande ytterst begränsade.

Autoimmuna encefaliter (AE) utgörs av en heterogen grupp sjukdomar med idiopatisk eller paraneoplastisk bakgrund, där CNS-neuron utsätts för ett B-cells- eller T-cellsmedierat immunangrepp. Gruppen AE omfattar cerebellär ataxi med GAD-antikroppar, paraneoplastisk cerebellär degeneration (PCD) med anti-Yo- eller anti-Hu-antikroppar och limbiska encefaliter (LE) sekundärt till antikroppar mot glutamatreceptorerna NMDA och AMPA, GABA-receptorn, Hu, Ta/Ma2, CV2/CRMP5 samt mot LGI1 och CASPR2 som är associerade med de spänningsberoende kaliumkanalerna (VGKC) i CNS. IVIg har i enstaka fallrapporter visat sig ha en positiv effekt främst mot icke-paraneoplastisk AE (tabell 3)<sup>9</sup>.

**Epilepsi plus syndrom** Hos en mindre andel patienter med subakut debuterande fokala temporallobsepilepsi plus kognitiva eller neuropsykiatriska symtom av oklar genes, detekteras serum och CSF-antikroppar riktade mot neuronala ytantigen (receptorer) som VGKC-receptorer (anti-LGI1- och CASPR2-antikroppar), glutamatreceptorerna AMPA och NMDA, GABA<sub>B</sub>-receptorn och GAD. Dessa antikroppars roll är för närvarande oklara, men då effekt av immunterapi (inklusive med IVIg) har varit god i enstaka fall i denna subgrupp går det inte att bortse från möjligheten

av en autoimmun genes i dessa specifika fall av "epilepsi-plus-syndrom"<sup>10</sup>. En positiv effekt av IVIg-behandling har även setts vid behandling av pediatrik epilepsi sekundärt till Rasmussens encefalit och hos ett fåtal barn med Landau-Kleffners syndrom<sup>3</sup>.

### Demyeliniserande sjukdomar i CNS

Multipel skleros (MS) är en relaps-remitterande (RR) eller progressiv CNS-sjukdom orsakad till stor del av ett cellmedierat immunangrepp mot CNS-myelein. Standardimmunmodulerande behandling vid RR-MS utgörs av andra medel än IVIg. Effekt av IVIg vid behandling av RR-MS är oklar då det förekommer såväl randomiserade kontrollerade studier, som visar en positiv effekt mot kliniska parametrar som MS-skalan EDSS och MR-bilden, som negativa studier.

Tillägg av IVIg till intravenös metylprednisolon (IVMp) ger ingen additiv effekt vid behandling av MS-skov. Trots detta och främst med anledning av positiva studier som man inte har kunnat bortse ifrån, rekommenderar EFNS användande av IVIg som sistahandsmedel mot MS-skov, främst under speciella omständigheter som graviditet och amning<sup>3</sup>.

Akut demyeliniserande encefalomyelit (ADEM) är en monofasisk oftast postinfektiös immunmedierad sjukdom som kännetecknas av subakuta centrala neurologiska bortfallssymtom på grund av ett immunangrepp riktat mot CNS-myelein. ADEM anses vara steroidkänslig, men i steroidresistenta fall finns det viss evidens för effekt av IVIg given i standarddos på 2 gram/kg<sup>3</sup>.

**Alzheimers sjukdom** Idén med att testa IVIg-behandling vid Alzheimers sjukdom kom bland annat av upptäckten att IVIg innehåller signifikanta nivåer av anti-amyloid- $\beta$ -antikroppar, vars blod- och CSF-nivå dessutom är lägre hos patienter med Alzheimers sjukdom jämfört friska. En fas II-studie talat för att IVIg förbättrar kognitiv funktion vid Alzheimers sjukdom och för närvarande pågår en fas III-studie i NIH:s regi, vars resultat inväntas med spänning<sup>7</sup>.

**Övriga neurologiska sjukdomar** Behandling med IVIg har även rapporte-

rats vara gynnsam hos enstaka patienter med diabetesamyotrofi, vaskulitlöst polyneuropati, neuromyotoni associerad med anti-VGKK-antikroppar, Sjögren-relaterad smärtsam sensorisk neuropati, snabbt progressiv postpoliosyndrom, CNS-vaskulit, neuromyelitis optica (NMO) och kataplexi/narkolepsi<sup>3,7</sup>.

### FRAMTIDA UTMANINGAR

IVIg har visat sig vara effektiv i behandling av en rad immunmedierade neurologiska sjukdomar. Det finns behov av närmare undersökning av den optimala IVIg-dosen vid långtidsbehandling, ökad medvetenhet om att en andel patienter med CIDP/MMN så småningom kan gå i remission och därmed förmås upphöra med IVIg-behandlingen samt försök att identifiera responders genom till exempel farmakogenomiska studier.

I ett sjukvårdssystem med ändliga ekonomiska resurser förutsätter val av dyrbara terapier som IVIg en seriös uppföljning av patienterna med validerade skattningsskalor för att objektivisera effekten och se att de verkligen uppnått existerande behandlingsmål.

Det är också nödvändigt med kostnad-nytta-studier för att se om den höga behandlingkostnaden ändå motiveras i jämförelse med de billigare behandlingalternativen med högre biverkningspotential. Vid dessa beräkningar skall det även tas hänsyn till den livskvalitetshöjande och kostnadssparande effekten av den allt mer växande möjligheten till hembehandling av patienter med CIDP/MMN, antingen med intravenös eller subkutan IgG.

Om IVIg visar sig vara effektiv mot Alzheimers sjukdom, kommer strategier för att dramatiskt öka tillgången till humant IgG att behöva utvecklas inom kort.



**RAYOMAND PRESS**, överläkare, med dr, Neurologiska kliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge rayomand.press@karolinska.se

### REFERENSER

1. Looney RJ, Huggins J. Use of intravenous immunoglobulin G (IVIg). *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2006;19:3-25.
2. Dalakas MC. Mechanisms of action of IVIg and therapeutic considerations in the treatment of acute and chronic demyelinating neuropathies. *Neurology*. 2002;59(Suppl 6):S13-21.
3. Elovaara I, Apostolski S, van Doorn P, Gilhus NE, Hietaharju A, Honkaniemi J et al. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological Diseases. *Eur J Neurol* 2008;15:893-908.
4. van Doorn PA, Kuitwaard K, Walgaard C, van Koningsveld R, Ruts L, Jacobs BC. Treatment and Prognosis in Guillain-Barré Syndrome. *J Clin Immunol*. 2010;30(Suppl 1):S74-8.
5. Hughes RAC, Donofrio P, Bril V, Dalakas MC, Deng C, Hanna K, Hartung HP, Latov N, Merkies ISJ, van Doorn PA. Intravenous immune globulin (10% caprylatechromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7:136-44.
6. Hughes R, Bensa S, Willison H, Van den Bergh P, Comi G, Illa I, Nobile-Orazio E, van Doorn P, Dalakas M, Bojar M, Swan A and the Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) Group\* Randomized Controlled Trial of Intravenous Immunoglobulin Versus Oral Prednisolone in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 2001;50:195-201.
7. Hughes RAC, Dalakas MC, Cornblath DR, Latov N, Weksler ME, N. Relkin N. Clinical applications of intravenous immunoglobulins in neurology. *Clin Exp Immunol* 2009;155(Suppl 1):34-42.
8. Skeie GO, Apostolski S, Evolic A, Gilhus NE, Illa I, Harmsf L, Hilton-Jones D, Melms A, Verschuuren J, Horgej HW. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol* 2010;17:893-902.
9. Vincent A. Autoimmune Channelopathies: Well-Established and Emerging Immunotherapy-Responsive Diseases of the Peripheral and Central Nervous Systems. *J Clin Immunol* 2010;30(Suppl 1):S97-S102.
10. Bien CG and Scheffer IE. Autoantibodies and epilepsy. *Epilepsia* 2011;52(Suppl 3):18-22.