

## TERAPIJSKA PRIMJENA POLIVALENTNOG HUMANOG IMUNOGLOBULINA U DJEČJOJ DOBI

DARKO RICHTER\*

*Unatoč raširenoj praksi korištenja pripravaka imunoglobulina u pedijatriji, potvrđene i provjerene indikacije su razmjerno ograničene. Za intramuskularne pripravke polivalentnog humanog imunoglobulina to su profilaksa ospica i hepatitisa A, a za intravenske pripravke sindromi prirodnih nedostataka protutijela, sindrom stečene imunodeficijencije (AIDS), Kawasakijev sindrom i idiopatska (autoimuna) trombocitopenična purpura. Rizike davanja ovih pripravaka ne smije se podcijeniti, a najvećom se opasnošću pokazala pojava hepatitisa C u primatelja ove terapije.*

Deskriptori: PRIPRAVCI IMUNOGLOBULINA, INDIKACIJE, RIZICI

### UVOD

Polivalentni ljudski imunoglobulinski pripravci sastoje se od koncentriranih imunoglobulina IgG razreda s rasporedom podrazreda koji u pravilu odražava udio pojedinog podrazreda u serumu. Imunoglobulinski pripravci za intramuskularnu primjenu koriste se još od 1952. godine, a intravenski pripravci od početka 1980-ih godina. Osim ovih postoje i tzv. hiperimuni humani imunoglobulini koji sadrže koncentrirane imunoglobuline specifične za neki mikrobnog agens, toksin ili neželjeni antigen (npr. RhD+). Nadalje, postoje hiperimuni imunoglobulini životinjskog podrijetla, obično konjski ili zečji, koji su poznati pod nazivom antiserumi. Oni se proizvode na spomenutim životinjama kako bi se dobili pripravci s visokom koncentracijom imunoglobulina specifičnih za određene mikrobnog agense (rabies), toksine (difterija, tetanus, plinska gangrena, botuli-

zam, zmijski otrovi, otrov crne udovice) ili stanice (limfociti, T-limfociti). Ulaženje u potankosti upotrebe antiseruma prešlo bi okvire ovog pregleda.

Intramuskularni imunoglobulini su pripravak koji sadrži cijele imunoglobulinske molekule u koncentraciji od 16%. Intravenski pripravci sadrže ili čitave imunoglobulinske molekule u koncentraciji od 5%, ili samo antigen-specifične dijelove imunoglobulinske molekule (Fab) u istoj koncentraciji. Medicinska primjena svake od ovih vrsta pripravaka bit će posebno razmotrena. Pripravci se proizvode iz seruma sabranih od barem 1000-50000 davatelja, što se razlikuje od proizvođača do proizvođača. Sakupljeni serumi probiru se s obzirom na moguću prisutnost protutijela na HIV i hepatitis C, HBS-antigen te povišenje alanin transferaze (1). Postupci frakcionacije ili izdvajanja gamaglobulina iz sabranog seruma ima više stupnjeva i razlikuje se od proizvođača do proizvođača. Njima se iz budućeg gotovog pripravka uklanjaju druge bjelančevine, na najmanju se mjeru svodi koncentracija agregiranih imunoglobulina i inaktiviraju infektivni kontaminanti.

### MEHANIZMI DJELOVANJA IMUNOGLOBULINSKIH PRIPRAVAKA I ULOGA PRIRODNIH PROTUTIJELA

U profilaksi infekcija i intoksikacija, egzogeni imunoglobulini, slično kao i vlastiti imunoglobulini, djeluju neutralizacijski ili opsonički. Međutim, u visokim dozama oni imaju immunosupresijsko djelovanje, mehanizam kojega još nije jasan. Mogući mehanizmi uključuju: blokadu Fc receptora na makrofagno-fagocitnim stanicama (inhibicija fagocitne funkcije i lize klasičnim putem komplementa), antiidiotipska svojstva, smanjenje proizvodnje vlastitih protutijela negativnom povratnom spregom ili inhibicijom sinteze interleukina-2 i interleukina-4 te pojačanje broja i aktivnosti supresorskih limfocita T (2, 3). U praksi su se egzogeni imunoglobulini pokazali korisnim u liječenju nekolicine bolesti s autoimunom etiopatogeneom.

U novije vrijeme ističe se važnost prirodnih protutijela podrijetlom iz limfocita B slezene, koja mogu činiti i do 20% svih imunoglobulina. Međutim kako je 80% prirodnih protutijela iz IgM klase, samo oko petine, koja odgovara IgG klasi, dospje u pripravke IVIG-a. Ova protutijela imaju važnu ulogu u primarnoj obrani od infekcija, osobito virusnih, ali manifestiraju i autoreaktivnost (npr. na mijelin, CD95 molekulu) (4).

\*Referentni centar Ministarstva zdravstva  
za dječju alergologiju  
Specijalna bolnica za bolesti dišnog sustava  
djece i mladeži Srebrnjak

Adresa za dopisivanje:  
Prim. dr. Darko Richter  
Specijalna bolnica za bolesti dišnog sustava  
djece i mladeži  
10000 Zagreb, Srebrnjak 100  
E-mail: darkorichter@hotmail.com

Tablica 1.  
*Provjerene indikacije polivalentnog intravenskog imunoglobulina*

Table 1  
*Labeled uses of polyvalent intravenous immunoglobulin*

INDIKACIJA/Indication	DOZE/Dosage
Primarne imunodefijencije Primary immunodeficiency	150-400 mg/kg svaka 3-4 tjedna 150-400 mg/kg every 3-4 weeks
AIDS	400 mg/kg svaka 4 tjedna/every 4 weeks
Kawasakijeva bolest Kawasaki disease	2 g/kg ili 400 mg/kg dnevno/4 dana 2 g/kg or 400 mg/kg daily/4 days
Imuna trombocitopenija Immune thrombocytopenia	1 g/kg, može se ponoviti 1 g/kg, may be repeated
Autoimuna čista crvena aplazija Autoimmune pure red cell aplasia	2 g/kg jednokratno, ili 1 g/kg/dan/2 dana, ili 400 mg/kg/dan/4 dana 2 g/kg as a single dose, or 1 g/kg/day/2 days, or 400 mg/kg/day/4 days
Guillain-Barré-ov sindrom Guillain-Barré syndrome	2 g/kg jednokratno, ili 1 g/kg/dan/2 dana, ili 400 mg/kg/dan/4 dana 2 g/kg as a single dose, or 1 g/kg/day/2 days, or 400 mg/kg/day/4 days

\*Nije odobreno za bolesnike mlađe od 20 godina / Not labeled for patients <20 years

\*\*Bolest poznata samo u odrasloj dobi / Disease not known to occur in childhood

Prvo svojstvo čini ih važnim u obrani od kroničnih virusnih infekcija (hepatitis, kronični enterovirusni encefalitis) kojima su bolesnici s primarnim nedostatkom imunoglobulina jako skloni, čini se upravo zbog male količine prirodnih protutijela u IVIG-u. Drugo svojstvo je potencijalno značajno kod imunološki posredovanih nuspojava dugotrajnog davanja IVIG-a (kroničnih atrofični me-

ningoencefalitis, koji, osim virusne etiologije, može, hipotetski, biti prouzročen egzogenim prirodnim protutijelima uperenim protiv gangliozida), ili, što je dokazano, kod terapijske imunomodulacije (npr. blokada CD95-receptora za indukciju apoptoze visokim dozama IVIG-a - dokazano povoljno djelovanje kod toksične epidermalne nekrolize Stevens-Johnson-Lyell) (5-7).

#### POLIVALENTNI HUMANI INTRAVENSKI IMUNOGLOBULIN

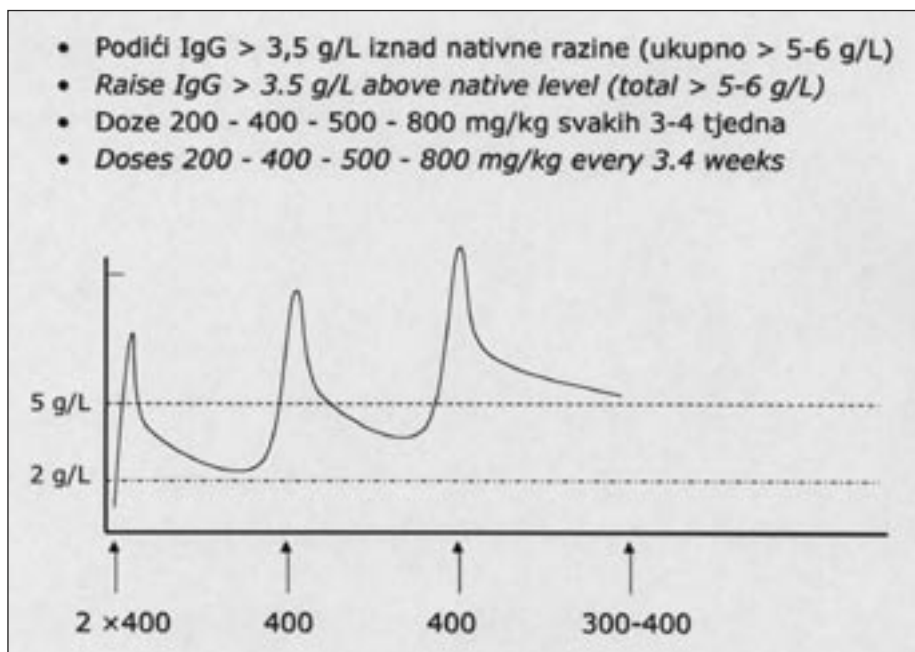
Polivalentni humani imunoglobulin za intravensku primjenu (IVIG) primjenjuje se u dva velika indikacijska područja: supstitucija i imunomodulacija. Od ukupne potrošnje IVIG-a, 30% otpada na supstituciju, a 70% na imunomodulaciju (neurološke i hematološke bolesti). Polivalentni humani imunoglobulini za intravensku primjenu sadrže prvenstveno imunoglobuline G (konstanta precipitacije 7S), ali su u tragovima prisutni i drugi imunoglobulini, osobito IgA. Postoje intravenski pripravci djelomičnih IgG (5S) te koncentracije imunoglobulina M (9S) o kojima će biti riječi na kraju ovog odlomka. Američki "Food and Drug Administration" službeno je registrirao za samo 6 sigurnih indikacija, od kojih su 4 pedijatrijske (tablica 1) (8). Postoji, međutim, poduži popis bolesti u kojima bi, na temelju objavljenih opservacija u pojedinim bolesnika, retrospektivnih ili nekontroliranih ispitivanja, ovaj pripravak mogao imati povoljni učinak (tablica 2) (9).

Supstitucija je indicirana u svim, oblicima primarnih i sekundarnih imunodefijencija u kojima je razina  $\gamma$ -globulina <4,0 g/L, ili je razina IgG <3,5 g/L, osim u rijetkim slučajevima u kojima,

Tablica 2.  
*Nepotvrđene indikacije za intravenski polivalentni imunoglobulin*

Table 2  
*Unlabeled uses of intravenous polyvalent immunoglobulin*

Autoimune bolesti Autoimmune diseases	Infekcije Infections	Ostalo Other
upalne miopatije inflammatory myopathies	recidivna otitis media recurrent otitis media	sindrom kroničnog umora chronic fatigue syndrome
demijalinizantne bolesti demyelinating disease	nedonoščad prematures	refrakterne konvulzije refractory convulsions
lupus eritematodes systemic lupus erythem.	transplantacija organa organ transplant recipients	astma asthma
sistemni vaskulitisi vasculitis syndromes	parvovirus B19+aplazija parvovirus B19+aplasia	atopijski dermatitis atopic dermatitis
reumatoidni artritis rheumatoid arthritis	cistična fibroza cystic fibrosis	posttransfuzij. purpura posttransfusion purpura
autoimuna neutropenija autoimmune neutropenia		



Slika 1.  
Početno doziranje supstitucijske terapije IVIG-om

Figure 1  
Initial dosing of replacement immunoglobulin therapy

unatoč imunodeficijenciji, postoji rizik hipersenzitivne reakcije na pripravak (npr. selektivni nedostatak IgA). Kao i svaka druga supstitucijska terapija nekim deficitarnim vitalnim sastojkom ljudskog organizma, supstitucijska je indikacija neupitna. Skupine primarnih imunodeficijencija u kojima se primjenjuje IVIG su: agamaglobulinemijska stanja (IgG < 2,0 g/L), hipogamaglobulinemijska stanja (IgG < 3,5 g/L), nedostatak supklasa (IgG2 < 1,0 g/L) i niz specifičnih nedostataka koji se otkrivaju nesposobnošću humoralnog odgovora na specifični antigen (10). Primjeri najvažnijih primarnih

imunodeficijencija u kojima je indicirana supstitucija imunoglobulinima uključuju: produženu prolaznu hipogamaglobulinemiju, Brutonovu bolest, nerazvrstanu varijabilnu imunodeficijenciju, hiper-IgM s hipogamaglobulinemijom, izdvojeni nedostatak IgM ako se ujedno može pokazati suženi repertoar IgG odgovora, Duncanov sindrom (spolno vezani limfoproliferativni sindrom), kombinirane imunodeficijencije i Wiskott-Aldrichev sindrom. U slučaju izdvojenog nedostatka neke od imunoglobulinskih supklasa, a u praksi je riječ o IgG2/IgG4 supklasi, mora se dokazati ne samo snižena razi-

na, već i nesposobnost stvaranja specifičnih protutijela na polisaharidne antigene. To vrijedi i za IgG2/IgG4 nedostatak u okviru ataksije-teleangiektazije, ali uz potreban oprez zbog pridruženog nedostatka IgA uz koji se mogu javiti anafilaksije posredovane IgE protutijelima protiv malih količina stranog IgA u pripravcima IVIG-a.

U pedijatrijskih bolesnika sa simptomatskom infekcijom virusom humane imunodeficijencije (HIV) redovita supstitucijska terapija imunoglobulinima smanjuje učestalost i težinu bakterijskih infekcija, ali nema utjecaja na virusne i oportunističke infekcije, kao niti na konačno preživljenje (11). U pedijatriji je duže vrijeme aktualno pitanje davanja imunoglobulina nedonoščadi. Kao i većina radova do sada, najnovije veliko multicentrično ispitivanje nije pokazalo bitnijeg pozitivnog učinka intravenskog imunoglobulina u 2416 nedonoščadi porođajne težine ispod 1500 g u sprečavanju nozokomijalnih infekcija, u usporedbi s placebom (12). Čak je zabilježena povećana pojava nekrotizantnog enterokolitisa u skupini koja je primala imunoglobuline (12,5% prema 9,5% u kontrolnoj skupini). Supstitucijske doze u početku moraju biti visoke, npr. 2x4-00 mg/kg podijeljeno na 2 dana, a zatim svakih 3-4 tjedna po 300-400 mg/kg, s ciljem da se razina IgG održi iznad 5,0 g/L (slika 1).

Obično se koristi 5% pripravak IVIG-a i ukupna doza pušta infuzijom u perifernu venu ne više od 120 ml/h, odnosno, cijelu predviđenu količinu davati u vremenu od najmanje 6 h. Unatoč svojoj zanimljivosti, na supkutanu primjenu 16% imunoglobulinskog pripravaka otpada samo 7% ukupne supstitucijske potrošnje (vidi niže: Polivalentni humani intramuskularni imunoglobulin) (13). Nuspojave davanja su češće kod prebrze infuzije, prvog davanja, stanja akutne infekcije, stanke duže od 6 tjedana od zadnjeg davanja, i prijelaza na novi pripravak. Supstitucijske su doze od minimalno 150 do 400 mg/kg i. v. svaka 3-4 tjedna, s time da se minimalna razina IgG održava iznad 5 g/l (14, 15).

Imunoglobulini se u roku od 2-4 dana raspoređuju intra- i ekstravasku-

Tablica 3.  
Indikacije i doze polivalentnog humanog intramuskularnog imunoglobulina

Table 3  
Uses and doses of intramuscular polyvalent human immunoglobulin

Indikacija/Indication	Doza/Dose	Vrijeme od ekspozicije Time from exposure
Ospice/Measles	0,25 ml/kg*	6 dana/6 days**
Hepatitis A/Hepatitis A	0,02 ml/kg	14 dana/14 days
Hipogamaglobulinemija Hypogammaglobulinemia	0,66 ml/kg	svaka 3 tjedna every 3 weeks

\*U imunokompromitiranog djeteta doza je 0,5 ml/kg / In the immunocompromised the dose is 0,5 ml/kg

\*\*Unutar prvih 72 sata od ekspozicije preferira se živo cjepivo / Within the first 72 hours of exposure live vaccination preferred

Tablica 4.

*Postekspozicijska profilaksa protiv hepatitisa B\**

Table 4

*Postexposure hepatitis B prophylaxis*

Vrsta ekspozicije: perkutani ili permukozni dodir s kontaminiranom krvi spolni dodir, dojenče uz odrasloga s akutnim hepatitisom B
Type of exposure: percutaneous or permucosal exposure to contaminated blood, sexual intercourse, infant in contact with HBs+adult
Necijepljeni: 0,06 ml/kg i.m. (najviše 5 ml) HBIg protiv hepatitisa B unutar 24 h+1. doza cjevica istodobno ili unutar 7 dana
Non-vaccinated: 0,06 ml/kg i.m. (max. 5 ml) of HBIg within 24 hours+1st dose of HB vaccine concomitantly or within 7 days
Cijepljeni: ako je anti-HBs>10 mIU/ml profilaksa nije potrebna ako je 0<anti-HBs<10 mIU/ml daje se 1 doza cjevica
Vaccinated: if anti-HBs>10 mIU/ml prophylaxis not necessary; if 0<anti-HBs<10 mIU/ml 1 dose of vaccine is given
Cijepljeni nereaktor (anti-HBs=0): 1. HBIg 0,06 ml/kg i.m. odmah; 2. ponoviti nakon 1 mjesec
Vaccine non-reactor (anti-HBs=0): 1. HBIg 0,06 ml/kg i.m. at once; 2. repeat in 1 month.

\*Od 1.1.1997. godine Svjetska zdravstvena organizacija preporučuje cijepljenje sve novorođenčadi rekombinantnim cjepivom za hepatitis B, i to u dobi od 0-2 dana, 1 mj. i 6 mj

\*As of 1 January 1997 WHO recommends universal vaccination of all neonates with recombinant hepatitis B vaccine at 0-2 days, 1 month and 6 months

larno u razmjeru 40% : 60%. Nakon početnog maksimuma koji uz uobičajene supstitucijske doze može odgovarati normalnim serumskim razinama imunoglobulina G, dolazi, uslijed preraspodjele u ekstravaskularni prostor, do naglog pada, a potom slijedi ustaljeni katabolizam s poznatim poluživotom od 21 dana.

Davanje doza viših od preporučenih ne smatra se svrsishodnim jer se, osim u prvih 2-4 dana, ne postižu bitno više razine u većem dijelu preostalog supstitucijskog razdoblja (16, 17).

Imunosupresivni protokoli preporučuju znatno više doze. Za Kawasakijevu bolest valja što prije, po mogućnosti unu-

tar prvih 10 dana od početka, uz aspirin ordinirati intravenski gamaglobulin 2 g/kg jednokratno, ili po 400 mg/kg dnevno tijekom 4 dana (14). U liječenju autoimune trombocitopenijske purpore indicirana je jednokratna doza od 1 g/kg i. v., a ograničena je na akutne slučajeve s trombocitima ispod  $20 \times 10^9/L$ , hitnom indikacijom za podizanje broja trombocita ili na slučajeve rezistentne na kortikosteroide. IVIG najbrže podiže broj trombocita u imunotrombocitopeniji. Kortikosteroidi su i dalje lijek izbora u drugim slučajevima imune trombocitopenije, jer je konačni učinak IVIG-a i kortikosteroida sasvim usporediv (19, 20).

#### POLIVALENTNI HUMANI INTRAMUSKULARNI IMUNOGLOBULIN

Povijesno, radi se o prvim pripravcima ljudskih gamaglobulina za medicinsku, i to supstitucijsku i profilaktičku primjenu. Prvi bolesnici s Brutonovom bolešću gotovo su 3 desetljeća primali intramuskularne imunoglobuline. Danas se ovi pripravci koriste još samo za profilaksu određenih zaraznih bolesti, a tek iznimno za supstitucijsko liječenje (npr. kada je iz tehničkih razloga vrlo teško primijeniti intravenski pripravak), a tada ih je moguće primijeniti supkutanom klizom (21-23). Profilaktička indikacija ovisi o prokuženosti davateljske populacije, tj. u populaciji mora postojati visok stupanj serokonverzije prema nekom infektivnom agensu kako bi se u pripravku našla djelotvorna koncentracija specifičnih protutijela. Danas su preostale samo 2 indikacije: ospice i hepatitis A. U tablici 3 navedene su indikacije i doze polivalentnog intramuskularnog gamaglobulina (24).

#### HIPERIMUNI HUMANI IMUNOGLOBULINI

Ovi pripravci sadrže koncentrirane imunoglobuline specifične za određene mikrobnе uzročnike ili neželjene antigene (RhD+). U nastavku će biti riječi samo o primjeni u zaštiti od infekta. Dobivaju se iz seruma sabranih od visoko imuniziranih davatelja. Primjenjuju se u profilaksi, a daju se i u cilju ublažavanja tijeka bolesti. Najčešće su u primjeni hiperimuni humani imunoglobulini za tetanus, rabies, varicelu-zoster, hepatitis B, citomegalovirus, i, u susjednoj Austri-

Tablica 5.

*Postekspozicijska primjena hiperimunog humanog imunoglobulina za varicelu-zoster (preporučeno samo za novorođenčad, dijete s leukemijom, limfomom, imunosupresivnom terapijom i prirođenom ili stečenom imunodeficijencijom)*

Table 5

*Postexposure use of varicella-zoster immune globulin (recommended only for newborns, children with leukemia and lymphoma, immunosuppressive treatment, and congenital or acquired immunodeficiency)*

Vrsta ekspozicije: kuća, igra, bolnički odjel, majka koja je dobila vodene kozice unutar 5 dana do ili 2 dana iza poroda
Type of exposure: home, play, hospital, chickenpox in mother 5 days prior to, or 2 days after delivery
Stanje: ranije preboljele vodene kozice nepoznate
No known history of chickenpox
Dob: <15 godina, stariji-prema procjeni
Age: <15 years, if older-apply clinical judgement
Vrijeme: unutar 96 sati od ekspozicije, najbolje unutar 48 sati
Time: within 96 hours of exposure, best within the first 48 hours
Doza: 125 i.j. i.m. (novorođenče), 125 i.j./10 kg i.m. (max. 625 i.j.) (ostali); ponavlja se svakih 14 dana ako ekspozicija potraje
Dose: 125 i.u. i.m. (neonate), 125 i.u./10 kg i.m. (max. 625 i.u.) (others); to be repeated every 14 days ifn exposure persists

Tablica 6.  
Postekspozicijska profilaksa krpeljnog meningoencefalitisa

Table 6  
Postexposure prophylaxis of tick-borne meningoencephalitis

Vrijeme od ugriza krpelja Time from tick bite	Doza FSME-Immunglobulin* FSME-Immunglobuline* dose
0-48 h	0,1 ml/kg i.m.
48-96 h	0,2 ml/kg i.m.

\*Proizvođač BAXTER-IMMUNO AG Wien/Trade mark of BAXTER-IMMUNO AG Wien

ji i Sloveniji, a kod nas u sjeverozapadnoj Hrvatskoj, za virus krpeljnog meningoencefalitisa. Hiperimuni imunoglobulin za tetanus daje se u slučaju nesterilnih rana samo osobama koje nisu primile potpunu trostruku primovakcinaciju, ili u kojih su podaci o cijepljenju nesigurni. Doza je 250-500 i.j.i.m. (25). Potpuno imuniziranim osobama daje se 1 doza cjepiva, dok im hiperimuni imunoglobulin protiv tetanusa nije potreban, bez obzira na izgled rane. U tablicama 4, 5 i 6 navedene su okolnosti i doze za primjenu hiperimunog imunoglobulina nakon izlaganja virusu hepatitisa B, varicele-zostera, odnosno krpeljnog meningoencefalitisa (24-26).

#### NUSPOJAVE POLIVALENTNOG HUMANOG INTRAVENSKOG IMUNOGLOBULINA

Nuspojave intravenskih priprava-ka imunoglobulina mogu se u prosjeku očekivati uza svaku desetu do dvadesetu infuziju (15-17, 25). Neposredne nuspojave javljaju se tijekom ili u roku od par sati od primljene infuzije. Mogu biti imunološki i neimunološki posredovane. Imunološke nuspojave uključuju urtikariju, bronhospazam i šok. Mogu patogenetski biti anafilaktičke odnosno anafilaktoidne, tj. posredovane specifičnim IgE protutijelima, odnosno agregatima IgG. U suvremenim pripravcima IVIG-a razina IgG agregata koji su sposobni aktivirati komplement, afnafilatoksine i mastocite je minimalna i anafilaktoidni put nuspojava je praktički nestao. Rizik pravih anafilaktičkih reakcija imaju osobe s izdvojenim nedostatkom IgA

koje mogu imati specifična IgE protutijela prema egzogenim IgA molekulama, kojih u pripravcima IVIG-aima u vrlo malim količinama, i atopične osobe koje primaju IVIG sa sumnjivim indikacijama pri čemu se lako razviju specifična IgE protutijela na egzogeni imunoglobulin. Neimunološke nuspojave posljedica su cirkulatornih, hiperviskoznih, hiperosmolarnih i pirogenih promjena tijekom infuzije IVIG-a: glavobolja, mučnina, zimica, febrilna reakcija, stezanje u grudima, zaduha, urtikarija. Odgođene reakcije javljaju se od 8 h do 2 tjedna po primljenoj infuziji: aseptički meningitis s neutrofilnom pleocitozom (tablica 7), cerebralna ishemija, tromboembolija, bubrežno i plućno zatajenje, hemolitička anemija (27).

Kasne nuspojave uključuju prijenos infekcija (hepatitis) te vjerojatno najtežu kroničnu sekvelu u bolesnika s primarnom imunodeficiencijom na terapiji IVIG-om: kronični atrofični meningoencefalitis. Manifestira se epilepsijom, mentalnom regresijom i piramidnim i ekstrapiramidnim neurološkim znakovima. U jednog broja bolesnika moguće je dokazati kroničnu enterovirusnu infekciju, s niskom mononuklearnom pleocitozom i uočljivim promjenama na EEG-u dok, drugi bolesnici, u svemu identični, nemaju nikakve dokazive infekcijske podloge. Podložnost kroničnim virusnim infekcijama CNS-a smatra se da počiva na nedostatku vlastitih prirodnih protutijela, a neinfekcijska slika hipotetski se pripisuje imunološkom učinku malih količina egzogenih prirodnih protutijela koje pacijent kronično prima u infuzijama IVIG-a (28).

Iako se davatelji obvezatno provjeravaju s obzirom na markere jetrene lezije, HBs-antigen i protutijela na HCV i HIV, uvijek postoji teorijska mogućnost da se uzme krv davatelja koji je u fazi prije serokonverzije, odnosno prije detektibilnosti markera dotičnom laboratorijskom metodom. U posljednje doba ustanovljeno je više slučajeva infekcije virusom hepatitisa C očito povezanih s primjenom intravenskih imunoglobulina (13, 29). Imunodeficientni bolesnici osobito su ugroženi, jer je nastanak HCV infekcije učestaliji, a sam tijek infekcije težak i progresivan sa slabim odgovorom

Tablica 7.  
Značajke aseptičkog meningitisa nakon infuzije IVIG-a

Table 7  
Characteristics of aseptic meningitis following IVIG infusion

Aseptički meningitis Aseptic meningitis	
latencija 10 h-8 dana incubation 10 h-8 days	
glavni simptomi: glavobolja, umor main symptoms: headache, fatigue	
likvor: cerebrospinal fluid:	16-3500 st/mm <sup>3</sup> 16-3500 cells/mm <sup>3</sup>  neutrofilija>50% neutrophilia>50%  proteorahija 1-6 g/L protein 1-6 g/L
oporavak za 24 h-14 dana recovery in 24 h-14 days	

na terapiju interferonom-2 $\alpha$  (30). Za sada nijedan postupak u proizvodnji IVIG-a ne jamči sto-postotnu eliminaciju virusa hepatitisa C. Unatoč svim mjerama predostrožnosti, infekcija virusom hepatitisa C ostaje za sada nepremostivim problemom: 10% bolesnika na supstitucijskoj terapiji zarazi se HCV-om, od kojih samo desetina uspije ozdraviti i potpuno se riješiti virusa (13).

#### ZAKLJUČAK

U korištenju imunoglobulina valja se pridržavati prihvaćenih indikacija dok one dosad neproverene valja ili izbjegavati, ili primjenjivati u okviru kontrolirane kliničke studije. Iako su suvremeni pripravci za intravensku primjenu općenito sve sigurniji, ipak se moguće nuspojave i opasnosti prijenosa infekcije ne smiju olako previdjeti. Stoga je dužnost liječnika da brižljivo odvagne dobit prema riziku te procijeni odnos troška i izgleda očekivanog učinka, naročito prije nego što se odluči za primjenu imunoglobulina u još neproverjenim indikacijama. Valja se prisjetiti da 1 g intravenskih imunoglobulina stoji više od 500 kuna, dok npr. 1 mg metilprednizolona (najčešća alternativna terapija za imunosupresivni učinak) stoji oko 0,20 kuna.

#### LITERATURA

1. HC Clinical Practice Advancement Center: Technology Assessment: Intravenous Immunoglobulin Preparations. Oak Brook, Illinois, U.S.A.: University Hospital consortium Services Corporation, 1995.
2. Ballow M. Mechanisms of action of intravenous immune serum globulin therapy. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 806-11.
3. Dwyer JM. Manipulating the immune system with immune globulin. *N Engl J Med* 1992; 326: 107-16.
4. Simon HU, Späth PJ. IVIG - mechanisms of action. *Allergy* 2003; 58: 543-52.
5. Ochsenbein AF, Zinkernagel RM. Natural antibodies and complement link innate and acquired immunity. *Immunol Today* 2000; 21: 624-30.
6. Terryberry JW et al. Detection of antibodies to gangliosides and glycolipids in various intravenous immunoglobulin (IVIg) preparations. *Immunol Invest.* 2000; 29: 337-47.
7. Prins C, Kerdel FA, Padilla RS et al. Treatment of toxic epidermal necrolysis with high-dose intravenous immunoglobulins: multicenter retrospective analysis of 48 consecutive cases. *Arch Dermatol* 2003; 139: 26-32.
8. Intravenska primjena imunoglobulina u kliničkoj praksi, 2. hrvatski simpozij s međunarodnim sudjelovanjem u organizaciji HLZ, Hrvatskog društva za alergologiju i kliničku imunologiju i Hrvatskog reumatološkog društva. HLZ, Zagreb, Knjiga sažetaka, 2004; 6-12.
9. Hanna K et al. Intravenous immune globulin use in Canada. *Canad J Clin Pharm* 2003; 10: 11-6.
10. Richter D. Primjena intravenskih imunoglobulina u primarnim imunodeficiencijama. Intravenska primjena imunoglobulina u kliničkoj praksi, 2. hrvatski simpozij s međunarodnim sudjelovanjem u organizaciji HLZ, Hrv. dr. za alergologiju i klin. imunologiju i Hrv. reumatol. društva. HLZ, Zagreb, Knjiga sažetaka, 2004; 6-7.
11. The National Institute of Child Health and Human Development. Intravenous Immunoglobulin Study Group. Intravenous immune globulin for the prevention of bacterial infections in children with symptomatic human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1991; 325: 73-80.
12. Fanaroff AA, Korones SB, Wright LL et al. A controlled trial of intravenous immune globulin to reduce nosocomial infections in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 1994; 330: 1107-13.
13. Quinti I et al. European Surveillance of Immunoglobulin Safety-Results of Initial Survey of 1243 Patients with Primary Immunodeficiencies in 16 Countries. *Clin Immunol* 2002; 104: 231-6.
14. Consensus on IVIG. *Lancet* 1990; 336: 470-2.
15. Buckley RH, Schiff RI. the use of intravenous immune globulin in immunodeficiency states. *N Engl J Med* 1991; 325: 110-7.
16. Huston DP, Kavanaugh AF, Rohane PW, Huston MM. Immunoglobulin deficiency syndromes and therapy. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 1-17.
17. Richter D: Primarne imunodeficijencije. U: Zergollern Lj. (ur.): Medicinska genetika 2. Zagreb: Školska knjiga, 1994; 398-430.
18. Rowley AH, Shulman ST. Current therapy for acute Kawasaki syndrome. *J Pediatr* 1991; 118: 987-91.
19. Blanchette V, Imbach P, Andrew M et al. Randomised trial of intravenous immunoglobulin G, intravenous anti-D, and oral prednisone in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1994; 344: 703-7.
20. Albayrak D, Islek I, Kalayci AG, Gurses N. Acute immune thrombocytopenic purpura: a comparative study of very high oral doses of methylprednisolone and intravenously administered immune globulin. *J Pediatr* 1994; 125: 1004-7.
21. Gardulf A, Andersen V, Bjorkander J et al. Subcutaneous immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies: safety and costs. *Lancet* 1995; 345: 365-9.
22. Berger M. Subcutaneous immunoglobulin replacement in primary immunodeficiencies. *Clin Immunol* 2004; 112 (1): 1-7.
23. Čikeš N. Brza supkutana infuzija-sve češća primjena imunoglobulina. Intravenska primjena imunoglobulina u kliničkoj praksi, 2. hrvatski simpozij s međunarodnim sudjelovanjem u organizaciji HLZ, Hrv. dr. za alergologiju i klin. imunologiju i Hrv. reumatol. društva. HLZ, Zagreb, Knjiga sažetaka, 2004; 5.
24. Steele RW (ur.). *Pediatric Infectious Disease*. New York: The Parthenon publishing Group, 1994; 76.
25. Simoes EAF. Immunizations, u: Hay WW et al. (ur.). *Current pediatric diagnosis and treatment*. Norwalk: Appleton and Lange, 1995; 229-56.
26. Tilzey AJ. Hepatitis B vaccine boosting: the debate continues. *Lancet* 1995; 345: 1000-1.
27. Morris G, Garacia-Marcos JC. The challenge of drug-induced aseptic meningitis. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1185-94.
28. Ziegner UHM et al. Progressive neurodegeneration in patients with primary immunodeficiency on IVIG treatment. *Clin Immunol* 2002; 102 (1): 19-24.
29. Outbreak of hepatitis C associated with intravenous immunoglobulin administration: United States, October 1993-June 1994. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep* 1994; 43: 505-9.
30. Bjoro K, Froland SS, Zhibing Y, Samdal HH, Haaland T. Hepatitis C infection in patients with primary hypogammaglobulinemia after treatment with contaminated immune globulin. *N Engl J Med* 1994; 331: 1607-11.

## *Summary*

### USES OF HUMAN IMMUNOGLOBULIN IN PEDIATRICS

*D. Richter*

*In spite of alleged beneficial effects in many pediatric disease states the labeled uses of polyvalent immunoglobuline preparations are rather limited. For the intramuscular forms they include prophylaxis of measles and hepatitis A. Labeled indications for the use of intravenous immunoglobulin include primary antibody deficiency syndromes, pediatric AIDS, Kawasaki syndrome and idiopathic thrombocytopenia. The associated risks should not be overlooked, in particular the recent surge of hepatitis C in recipients of exogenous immunoglobulin.*

Descriptors: IMMUNOGLOBULIN PREPARATIONS, INDICATIONS, RISKS