

Pregledni prispevek/Review article

POMEN INTRAVENSKIH IMUNOGLOBULINOV PRI ZDRAVLJENJU KRVNIH BOLEZNI ODRASLIH*

THE IMPORTANCE OF INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULINS IN THE TREATMENT OF ADULT HEMATOLOGICAL DISEASES*

Marjana Glaser

Oddelek za hematologijo in hematološko onkologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

Izvleček

Izhodišča Intravenski imunoglobulini (IVIG) so pripravki, narejeni iz človeške plazme, ki vsebujejo poleg imunoglobulina G še širok spekter protiteles za Slovenijo endemičnih povzročiteljev kužnih bolezni ter številne druge snovi. Uporaba pripravkov IVIG omogoča vzpostavitev normalnih imunoregulacijskih mehanizmov v telesu. Je kot nadomestno zdravljenje pri primarni in sekundarni imunski pomanjkljivosti (pomanjkanje protiteles, nezmožnost tvorbe protiteles), kot profilaktično zdravljenje pri nekaterih okužbah (citomegalovirus, parvovirus B19) ter kot zdravljenje avtoimunih bolezni, kot je idiopatska trombocitopenična purpura.

Zaključki S farmakokinetiko raziskavo pri bolnikih s kronično limfocitno levkemijo in plazmocitomom so dokazali, da priprava IVIG ne vpliva na normalno naravno porazdelitev IgG in drugih protiteles v pripravku. Številni možni mehanizmi za prikaz delovanja IVIG do danes še niso povsem razumljivi. Druga protitelesa v IVIG so zelo verjetno vpletena v delovanje. Sorazmerno dober učinek IVIG pri krvnih boleznih je postal zanimiv tudi za preprečevanje in zdravljenje nevroloških ter mišično-živčnih bolezni.

Ključne besede intravenski imunoglobulini; primarna hipogamaglobulinemija; sekundarna hipogamaglobulinemija; limfoproliferativne bolezni; plazmocitom; idiopatična trombocitopenična purpura

Abstract

Background Intravenous immunoglobulins (IVIG) are preparations made from human plasma and contain beside immunoglobulin G a wide spectrum of other endemic antibodies against infectious diseases typical for Slovenia. The purpose of treatment with IVIG is to restore normal immunoregulatory mechanisms in human body. The use of IVIG is different: as replacement therapy in primary and secondary immunodeficiency (lack of antibodies, impossibility of producing antibodies), as prophylactic treatment of some infections (cytomegalovirus, parvovirus B19) and for treatment of autoimmune diseases as idiopathic thrombocytopenic purpura.

Conclusions As showed with pharmacokinetics study in patients with chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma, IVIG has no influence on normal distribution of IgG and other antibodies. In the paper there are shown multiple possible mechanisms of IVIG action, although they haven't been understood yet. There is a big possibility that some other antibodies, which are present in the IVIG, are involved. The relative good effect of IVIG treatment in different hematological diseases became of interest for prevention and treatment of some neurologic and neuromuscular diseases.

* V spomin mojemu očetu – učitelju in velikemu transfuziologu in imunohematologu prof. dr. Edvardu Glaserju (1922–2007)

* In memory to my father – teacher and great transfusiologist and immunohematologist prof. dr. Edvard Glaser (1922–2007)

Key words

intravenous immunoglobulins; primary hipogammaglobulinemia; secondary hipogammaglobulinemia; lymphoproliferative diseases; multiple myeloma; idiopathic thrombocytopenic purpura

Uvod

Prek 400 milijonov let se je razvijal sedanji človeški obrambni sistem, ki nas varuje pred tujimi nevarnimi snovmi, mikroorganizmi, toksini, rakastimi celicami, ob tem pa ne uniči lastnega tkiva. Starejša nespecifična obramba ob stiku z mikrobi se odzove takoj z nespecifično vnetno reakcijo, medtem ko filogenetsko mlajši način obrambe – imunost – potrebuje določen čas, da tvori proti patogenu protitelesa in je visoko specifična. Imunski sistem sestavljajo limfatična tkiva in organi, v katerih najdemo limfocite T in B. Limfociti B so odgovorni za humoralno imunost, limfociti T pa za celično imunost. Če je limfocit B izpostavljen specifičnemu antigenu, se izdiferencira v plazmatko, ki izloča imunoglobuline (Ig).¹ V telesnih tekočinah najdemo 5 različnih Ig: IgG, IgA, IgM, IgD in IgE. Med temi so protitelesa IgG največja skupina, sestavljena še iz več podskupin. IgG nas varujejo pred virusi, bakterijami in njihovimi toksini, potujejo skozi placento in vzdržujejo pasivno imunost pri plodu. Molekula IgG je sestavljena iz dveh polipeptidnih verig – lahke (L) in težke (H), ki sta povezani z dvema disulfidnima vezema. Na ta način izgleda kot črka Y. Vsaka veriga vsebuje konstantne in variabilne predele (regije). Variabilni regiji L in H verige tvorita regijo Fab (fragment antigen binding), na katero se vežejo antigeni, konstantna regija pa igra vlogo pri aktiviranju kompleksa in je mesto interakcije z receptorjem F_c na površini fagocitov (Sl. 1).^{1,2}

Poleg Ig najdemo v telesnih tekočinah še naravna, antiidiotska protitelesa in protitelesa proti lastnim proteinom. Naravna protitelesa so protitelesa proti avtoantigenom, ki odstranjujejo ostarele celice, spremenjene molekule in tumorske celice.³ Zdrav imunski sistem prepozna lastne antigene in do njih razvije to-

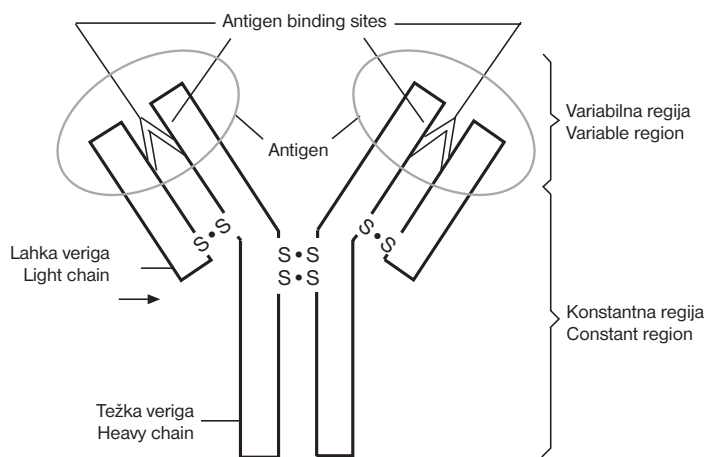
leranco. Če se toleranca ne razvije ali se izgubi, pride do avtoimunih bolezni. Antiidiotska protitelesa so protitelesa proti delu Fab drugih protiteles in igrajo verjetno vlogo pri imunskem reguliranju kot supresija protiteles in toleranca do lastnega.⁴

Intravenski imunoglobulini (IVIG)

IVIG so pripravki iz zbrane darovane človeške plazme. Pri nas uporabljamo IVIG, ki je 5-odstotna raztopina beljakovin, zbrana iz krvi slovenskih krvodajalcev. V 1 ml pripravka je približno 50 mg beljakovin, od tega 96 % čistega IgG z ohranjeno molekularno zgradbo, predvsem z ohranjeno integriteto dela Fc in naravno fiziološko porazdelitvijo podrazredov IgG. Več kot 90 % molekul IgG je monomer in dimer, ki so terapevtsko zelo pomembne. Ker je pridobljen iz slovenske plazme, vsebuje poleg IgG še širok spekter protiteles povzročiteljev kužnih bolezni, ki so endemični za Slovenijo. V pripravkih IVIG najdemo še antiidiotska protitelesa, IgA, albumine, citokine, protitelesa proti granulocitno-monocitnemu rastnemu dejavniku, interferon ter interleukina 1 in 6.⁵ Kot stabilizator je pri IVIG dodana maltoza. IVIG se biološko porazdeli takoj in popolno. Razpolovni čas pri okrnjeni imunosti je 26–34 dni. Zaradi preprečevanja prenosa kužnih bolezni se plazma petkrat pretestira na prisotnost virusov HIV, hepatitis B in C s polimerazno verižno reakcijo (PCR), poleg tega so možni patogeni odstranjeni še v procesu pripravljanja s številnimi načini (Cohn-Onclleyevo frakcioniranje, obdelava s triton X100 in 3 N butilfosfatom, 24-urna inkubacija plazme na pH 4).⁶ IVIG infundiramo v enkratnem odmerku, in sicer prvih 15 minut s hitrostjo 0,75 do 1 ml/minuto, kasneje pa hitrost infuzije povečamo.

Ne smemo ga mešati z drugimi tekočinami ali zdravili. Zavedati se moramo, da se za 6 tednov do 3 mesecev po infuziji IVIG zmanjša učinkovitost cepiv za ošpice, rdečke, mumps in norice, pri višjih odmerkih pa celo do 1 leta.⁷ Po infuziji IVIG lahko najdemo lažno pozitivne serološke teste kot pozitiven Coombsov test, pozitivne titre za citomegalovirus (CMV), maltoza pa lahko lažno nakazuje prisotnost glukoze v urinu.⁶

Kot pri drugih proteinskih pripravkih se pojavijo lahko tudi pri dajanju IVIG do srednje hudi stranski učinki, med katerimi so najpogostejši glavobol, slabost, mrzlica, vročina, bolečina v prsih in hrbtu, krči v nogah, kožne spremembe (koprivnica, srbenje), dvig krvnega tlaka.⁷ Če imajo bolniki s pomanjkanjem IgA v krvi anti A-protitelesa, pride lahko do anafilaktične reakcije. Redko se lahko pojavi prehodna hemolitična anemija zaradi v pripravku prisotnih IgG anti A in/ali protiteles



© Elsevier. Guyton & Hall: Textbook of Medical Physiology 11e – www.studentconsult.com

Sl. 1. Molekula IgG.²

Figure 1. The IgG molecule.²

anti B.⁷ Zelo redka opisana zapleta takoj po infuziji IVIG sta možganska kap in miokardni infarkt, pozna zapleta pa aseptični meningitis, do katerega pride 48 do 72 ur po prejemu IVIG in izzveni spontano, ter prehodna odpoved ledvic, ki se lahko pojavi 2 do 5 dni po infuziji IVIG pri starejših bolnikih s sladkorno boleznijo in je verjetno posledica poškodb tubulov ledvic, ki je nastala zaradi dodatkov v IVIG. Z novejšimi načini priprave ni poročil o prenosu virusa HIV in hepatitisa C, medtem pa prenos Creutzfeldt-Jakobove bolezni ni povsem izključen.⁸ Zapletom se deloma izognemo s predhodnim pregledom jetrnih encimov, ledvičnih testov, pregledom krvne slike z razmazom, določitvijo kazalcev hepatitisa, določitvijo koncentracije imunoglobulinov zaradi izključitve pomanjkanja IgA, majhno količino seruma pa shranimo pred vsako infuzijo za primer, da bi se po infuziji pojavili znaki okužbe.⁹

Klinična uporaba IVIG v hematologiji

IVIG iz človeške plazme so prvič uporabili v obliki injekcije v mišico leta 1952 pri zdravljenju imunske pomanjkljivosti. Leta 1981 je Imbach ugotovil, da so visoki odmerki IVIG uspešni pri zdravljenju idiopatske trombocitopenične purpore (ITP).¹⁰ Danes se je paleta uporabe IVIG razširila in se še širi. V sestavku predstavljam uporabo IVIG pri krvnih boleznih ter možen mehanizem delovanja.

Nadomestno zdravljenje pri primarni imunski pomanjkljivosti

IVIG uporabljajo že prek 40 let za preprečevanje okužb pri bolnikih s primarno imunsko pomanjkljivostjo, med katerimi so najpogostejše prirojene (agmaglobulinemija, kombinirano pomanjkanje limfocitov T in B, pomanjkanje protiteles, hiper IgM) ali pa so pridobljene, kjer limfociti B niso sposobni opravljati svoje naloge (okužba s HIV, rakaste novotvorbe B limfocitov).¹¹ Vsem boleznim je skupno, da bolnik ne more tvoriti dovolj IgG in posledično ne sekundarnih imunih odgovorov. Bolniki so izpostavljeni pogostim, večinoma hudim okužbam dihal (*Pneumococcus* spp., *Haemophilus influenzae*) ter prebavil (*Campylobacter* spp., Rotavirus, *Giardia* spp.).⁴ Ker se klinična slika okužbe večinoma prepleta z znaki imunske pomanjkljivosti, se vzrok, ki je do bolezni pripeljal, po navadi ne ugotovi takoj. Cunningham-Rundles in Bondian sta v svoji raziskavi ugotovila, da poteče od prvih okužb do ugotovitve imunske pomanjkljivosti v povprečju 4–6 let.¹²

Pri bolnikih s primarno imunsko pomanjkljivostjo je koncentracija IgG izredno nizka. Če je nižja od 6,4 g/l, imajo bolniki večinoma resne težave z okužbami. Glavni namen dajanja IVIG je preprečevanje okužb. Želena vzdrževana serumska koncentracija IgG je nad 500 mg/dl oz. za 350 mg/dl višja od začetne. Koncentracijo IgG, višjo od 500 mg/dl, smatrajo za tisto, pri kateri se število okužb statistično značilno zmanjša.¹³ Da dosežemo trajno zvišano koncentracijo IgG, potrebujemo 3 do 6 mesecev, vendar moramo bolnika tudi na-

prej redno zdraviti z IVIG. Običajni odmerek IVIG je 400 do 600 mg/kg telesne teže vsake 4 tedne, ki ga kasneje prilagodimo glede na bolnikovo koncentracijo serumskega IgG.⁷

Podporna in pasivna imunoterapija

Sekundarna imunska pomanjkljivost spremlja večino bolnikov z B-celičnimi limfoproliferativnimi boleznimi. Pri tej skupini bolnikov ugotavljamo lahko hude in ponavljajoče se bakterijske okužbe, ki so v 60 % vzrok smrti.^{14,15} Predvsem pri kronični limfocitni levkemiji in diseminiranem plazmocitomu se sekundarna hipogamaglobulinemija še poslabša ob napredovanju bolezni in ni povezana s kemoterapijo.^{14,16} Priporočeni odmerek IVIG pri bolnikih s kronično limfocitno levkemijo je 0,25 g/kg telesne teže, ki se je izkazal enako učinkovit kot višji odmerki (0,5 mg/kg telesne teže).⁴ Pri bolnikih s plazmocitomom, ki imajo ponavljajoče se okužbe, dajemo profilaktično IVIG v odmerku 0,4 g/kg telesne teže.¹⁷

Parvovirus B19 je med človeku škodljivimi virusi iz družine Parvoviridae edini. Okužbe z virusom so klinično zelo raznolike in odvisne od imunološkega in hematološkega stanja gostitelja. Trajna okužba z virusom povzroči pri imunsko oslabljenih bolnikih (bolniki z aidsom ali po presaditvi organov) čisto aplastično anemijo (pure red cell aplasia ali B19 - PRCA), ki je posledica tropizma virusa B19 do eritrocitnih predstopenj.¹⁸ Skoraj vsi bolniki z B19 - PRCA dobro odgovorijo z normalizacijo krvne slike na zdravljenje z IVIG v odmerku 2 g/kg telesne teže 2 dni.¹⁹ Če imajo bolniki manjše število limfocitov CD4 (≤ 80 celic/mm³), se PRCA lahko v 6 mesecih ponovi. Pri teh je priporočen odmerek IVIG 2 g/kg 2 do 5 dni oziroma vzdrževalno zdravljenje z IVIG 0,4 g/kg vsake 4 tedne.^{20,21}

Imunomodulacija

ITP sodi med avtoimune bolezni, za katero je značilna izolirana trombocitopenija ob sicer normalnem delovanju kostnega mozga, ob tem pa ne najdemo nobenih drugih vzrokov za trombocitopenijo. Čeprav vzrok še ni do danes znan, so ugotovili prisotnost avtoproteles tipa IgG, ki se vežejo na specifične trombocitne glikoproteine (GP) IIb/III a, Ib/IX, IV in V.²² Povezava protitelo - trombocit se veže še s kompleментом. Trombociti se razgradijo v retikuloendotelnem sistemu vranice in jeter. Pri otrocih se pojavi ITP po virusni okužbi in pri večini spontano izzveni v 2–4 tednih, medtem ko ITP odraslih poteka kronično skozi desetletja, spontana normalizacija števila trombocitov pa je redka.^{23,24} Glavni namen zdravljenja odraslih bolnikov z ITP je vzdrževanje hemostatskega, ne pa nujno normalnega števila trombocitov. Če se število trombocitov zniža pod $10 \times 10^9/L$, je možnost krvavitve zelo velika, predvsem pa je nevarna možganska krvavitev. Možnost krvavitve je manjša, če je število trombocitov večje od $30 \times 10^9/L$.²⁵ Med običajne načine zdravljenja ITP sodijo kortikosteroidi, odstranitev vranice, imunoglobulin anti-D in visoki odmerki IVIG. Prvič je uporabil IVIG 1981 Imbach, kasneje pa so druge raziskave potrdile uspešnost tega načina zdravlje-

nja.²⁶ Odmerki, ki jih uporabljamo za zdravljenje ITP, so mnogo višji kot odmerki, ki se uporabljajo pri drugih boleznih. Pri nizkem številu trombocitov, povezanih s krvavitvami, je priporočeni odmerek IVIG 1 g/kg telesne teže dva do 5 dni. Število trombocitov naraste po nekaj dnevih, zvečano pa ostane dva do štiri tedne, nakar se njihovo število postopoma spet zniža.^{27,28} Pri življenjsko ogrožujočih krvavitvah lahko dodamo še transfuzijo trombocitnih koncentratov tudi večkrat dnevno. Čeprav je življenjska doba bolnikovih trombocitov zelo kratka, se nekaterim bolnikom prehodno dvigne število trombocitov po dajanju trombocitnih koncentratov za nekaj ur ali celo dni, še posebej če prej dodamo IVIG v odmerku 0,4 g do 1g/kg telesne teže pred trombocitno plazmo.²⁸ IVIG se uporabljajo tudi pri zdravljenju nosečnic z ITP, če je to potrebno (trombociti $< 10 \times 10^9/l$ oziroma med 10 do $30 \times 10^9/l$ v drugem in tretjem trimesečju ali če bolnice krvavijo) v odmerku 0,4 g/kg 5 dni.²⁹ Pri kronični ITP je infuzija IVIG namenjena bolnikom, pri katerih se pojavljajo občasne krvavitve, ter tistim, ki potrebujejo za dvig števila trombocitov visoke odmerke kortikosteroidov ali je zdravljenje z njimi neuspešno, ter tistim, pri katerih splenektomija ni bila uspešna.^{28,30} Kot vsi drugi načini zdravljenja ITP tudi IVIG ne predstavljajo idealnega zdravila, saj pri 15 % bolnikov z ITP nikoli ni ustreznega odgovora. Vzrok za neuspeh ni znan.³¹

Možni mehanizmi delovanja IVIG

Mehanizmi delovanja IVIG so zelo kompleksni glede na široko paleto bolezni, pri katerih se uporabljajo. Njihovo delovanje razdelimo v: antiinfektivno, protivnetno in imunomodulacijsko. Ker raztopina IVIG vsebuje tudi druge plazemske beljakovine, je delovanje najverjetneje posledica skupnega delovanja vseh sestavin.⁴

Antiinfektivni učinek

Z infuzijami IVIG poskušamo vzdrževati »normalno« koncentracijo protiteles in s tem posledično normalno humoralno imunost preko vezave in nevtralizacije vnetnih antigenov in toksinov, preprečevanja vezave bakterij in virusov na tarčne celice, večje opsonizacije in večje fagocitoze.⁴ Verjetno IVIG učinkujejo na delovanje naravnih ubijalk in makrofagov kostnega mozga, odstranjujejo v krvi krožeče imune komplekse in zmanjšujejo koncentracijo vnetnih citokinov in posledično vplivajo tudi na celično imunost.⁵ Nekateri teh mehanizmov so pomembni dejavniki pri zdravljenju avtoimunih in vnetnih bolezni.

Protivnetno delovanje

Glavni protivnetni mehanizem IVIG je modulacija citokinskega omrežja. Pripravki IVIG vsebujejo protitelesa, ki nevtralizirajo in zmanjšajo nastajanje vnetnih citokinov (interlevkin1, granulocitno-makrofagni kolonije stimulirajoči faktor, interferon α),³³ poleg tega preprečujejo delovanje vnetnih citokinov na receptorje,²² vplivajo na izločanje antagonistov citokinov, zmanjšajo preko imunih kompleksov vodnega

vnetja, inhibirajo aktivacijo endotelnih celic in levkocitov, nevtralizirajo toksine in vplivajo na povečano občutljivost na steroide (npr. pri ITP).⁵ Zelo pomemben protivnetni mehanizem delovanja IVIG je tudi preprečevanje preko komplementa vodene poškodbe celic. IVIG se kompetitivno vežejo na C3b in C4b preko dela Fc in tako preprečijo nastanek membranskega napadalnega kompleksa.³² V pripravkih IVIG najdemo tudi nevtralizirajoča protitelesa proti mikrobnim toksinom (stafilokokni toksin, toksini *E. coli*).⁴

Imunomodulacijski učinki

IVIG delujejo imunomodulacijsko preko številnih mehanizmov, ki pa do danes niso raziskani. Eden najpomembnejših mehanizmov delovanja pri ITP je verjetno blokada receptorjev Fc in s tem preprečevanje preko receptorjev Fc γ vodene fagocitoze s protitelesi opsoniziranih trombocitov. Mehanizmi blokade Fc γ receptorjev so različni, so pa za ta učinek potrebni zelo visoki odmerki IVIG.³¹ IVIG se vežejo preko svoje regije Fc na specifične receptorje Fc na makrofagih in retikuloendotelnih celicah. Pri ITP blokirajo IVIG receptor Fc γ na makrofagih in na ta način preprečijo, da bi opsonizirane trombocite fagocitirale celice retikuloendotelnega sistema.³² Z ozirom, da pri zdravljenju z IVIG pri nekaterih bolnikih ugotavljamo izredno dober odgovor na zdravljenje, predpostavljajo, da imajo IVIG še dodatne učinke: vplivajo na večje nastajanje trombocitov in stimulirajo klirens protitrombocitnih protiteles.³¹ Visoki odmerki IVIG verjetno povečajo izločanje endogenega IgG, vključno z avtoprotitelesi. Smatrajo, da je ta mehanizem eden od pomembnih pri ITP in drugih citopenijah.³³ Dodatno verjetno povzročajo interakcijo s proteini komplementa, povzročajo modulacijo sinteze in sproščanja citokinov, modulirajo celično proliferacijo in apoptozo.³⁴ Pridružena antiidiotipska protitelesa v pripravkih IVIG verjetno dodatno nevtralizirajo protitrombocitna protitelesa. Sultan s sodelavci pa je dokazal, da IVIG dodatno nevtralizirajo protitelesa proti F VIII, vendar do sedaj ni jasnih dokazov o njihovem učinku pri ITP.³¹

Zaključki

IVIG, ki so bili prvotno namenjeni za zdravljenje imunskega pomanjkanja, so danes nepogrešljivi pri preprečevanju in zdravljenju velike palete krvnih bolezni. Poleg vzpostavitve normalnih imunoregulacijskih poti v telesu so pomembna podpora pri zdravljenju vnetnih in imunih bolezni, čeprav do danes ne moremo razložiti vseh možnih mehanizmov njihovega delovanja. Ker v pripravkih najdemo druga protitelesa, obstaja velika verjetnost njihove vpletenosti v mehanizme. Relativno dober učinek IVIG pri krvnih boleznih je postal zanimiv tudi za preventivo in zdravljenje drugih bolezni v nevrologiji, dermatologiji, imunologiji in drugje (Razpr. 1).⁴ Zdravljenje je dokaj enostavno in ima sorazmerno malo stranskih učinkov, če zdravila jemljemo. Žal pa omejuje širšo uporabo IVIG »stranski« učinek – visoka cena.

Razpr. 1. *Klinična uporaba IVIG.*⁴Table 1. *Clinical use of IVIG.*⁴

Nadomestno zdravljenje pri primarnem imunskem pomanjkanju Replacement therapy with primary antibody deficiency
- agama / hipogamaglobulinemija agamma / hypogammaglobulinemia
- hiper IgM hyper IgM
- specifično pomanjkanje protiteles specific antibody deficiency
- kombinirano pomanjkanje limfocitov T in B combined T and B lymphocytes deficiency
Podporna ali pasivna imunoterapija Supportive or passive immunotherapy
- kronična limfocitna levkemija chronic lymphocytic leukemia
- plazmocitom plasmocytoma
- pogoste okužbe pri otrocih z aidsom frequent infections in children with HIV
- presaditev kostnega mozga (pljučnica, povzročena s citomegalovirusom) bone marrow transplantation (cytomegalus pneumonia)
- okužbe s parvovirusom B19 parvovirus B19 infection
Avtoimune bolezni Autoimmune disease
- imune citopenije (ITP, nevtropenija) immune cytopenias (ITP, neutropenia)
- imune koagulopatije immune coagulopathies
- nevrološke in nevro-mišične bolezni (kronična vnetna demielinizacijska polinevropatija, Guillain Barre sindrom, multifokalna motorična nevropatija, vnetne miopatije, dermatomiozitis, miastenija) neurologic and neuro-muscular diseases (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (RCT), Guillain Barres Syndrome, multifocal motor neuropathy, inflammatory myopathies, dermatomyositis, myasthenia gravis)

Literatura

- Resistance of the body to infection: leukocytes, granulocytes, the monocyte-macrophage system and inflammation. In: Textbook of medical physiology, 11th Ed. Guyton AC, Hall EJ, eds. Elsevier, Saunders: Philadelphia 2006; 429-38.
- Resistance of the body to infection: immunity and allergy. In: Textbook of medical physiology, 11th Ed. Guyton AC, Hall EJ, eds. Elsevier, Saunders: Philadelphia 2006; 439-50.
- Lacroix-Desmazes S, Kaveri SV, Mouthon L, et al. Self reactive antibodies (natural antibodies) in healthy individuals. *J Immunol Methods* 1998; 216: 117-37.
- Ballow M. Clinical and investigational considerations for the use of IVIG therapy. *Am J Health-Syst Pharm* 2005; 62: 512-8.
- Kazatchine MD, Kaveri S. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2001; 345: 747-55.
- Yap PL. The viral safety of intravenous immune globulin. *Clin Exp Immunol* 1996; 104(1): 35-42.
- Friedman KD, Menitove JE. Preparation and clinical use of plasma and plasma fractions. In: Williams Hematology 6th Ed. Beutler E, Lichtmann MA, Coller TJ, et al, eds. McGraw-Hill: New York, St. Louis, Auckland 2001: 1917-41.
- Molica S, Musto P, Chiaruzzi F, et al. Prophylaxis against infections with low dose intravenous immunoglobulins (IVIG) in chronic lymphocytic leukemia. Results of a crossover study. *Haematologica* 1996; 81: 121-6.
- Chapel HM, Lee M. The use of intravenous immune globulin in multiple myeloma. *Clin Exp Immunol* 1994; 97: 21-4.
- Imbach P, Barandun S, d'Apuzzo V, et al. High dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet* 1981; 1(8232): 1228-31.
- Lemieux R, Bazin R, Neron S. Therapeutic intravenous immunoglobulins. *Molecular Immunology* 2005; 42: 839-48.
- Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol* 1999; 92: 34-48.
- Eijkhout HW, van der Meer JWM, Kallenberg CGM, et al. The effect of two different dosages of intravenous immunoglobulin on the incidence of recurrent infections in patients with primary hypogammaglobulinaemia. *Ann Intern Med* 2001; 135: 165-74.
- Boughton BJ, Jackson N, Lim S, Smith N. Randomized trial of intravenous immunoglobulin prophylaxis for patients with chronic lymphocytic leukemia and secondary hypogammaglobulinaemia. *Clin Lab Haem* 1995; 17: 75-80.
- Griffiths H, Lea J, Bunch C, et al. Predictors of infection in chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Clin Exp Immunol* 1992; 89: 374-7.
- Glaser M. Kronične levkemije. *Med Razgl* 2005; 44: 33-41.
- Mlakar U, Andoljšek D, Fikfak N, Glaser M, Grat M, Grmek-Zemljčič T, Preložnik-Zupan I, et al. Smernice za odkrivanje in zdravljenje diseminiranega plazmocitoma. *Zdrav Vestn* 2006; 75(1): 3-8.
- Heegaard ED, Brown KE. Human parvovirus B19. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15(3): 485-505.
- Koduri PR, Kumapley R, Valladares J, Teter C. Chronic pure red cell aplasia caused by parvovirus B 19 in AIDS: use of intravenous immunoglobulin - a report of eight patients. *Am J Hematol* 1999; 61(1): 16-20.
- Koduri PR. Parvovirus B19-related anemia in HIV infected patients. *AIDS Patient Care STDS* 2000; 14(1): 7-11.
- Ahsan N, Holman MJ, Gocke CD, Groff JA, Yang HC. Pure red cell aplasia due to parvovirus B19 infection in solid organ transplantation. *Clin Transplant* 1997; 11(4): 265-70.
- Hansen RJ, Balthasar JP. Mechanism of IVIG action in immune thrombocytopenic purpura. *Clin Lab* 2004; 50: 133-40.
- Glaser M, Černelč P. Imunoglobulini pri zdravljenju bolnikov s kronično idiopatično trombocitopenično purpuro. *Zdrav Vestn* 1995; 427-8.
- George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996; 88: 36-40.
- McMillian R. Adult chronic immune thrombocytopenic purpura. *Haematology* 2004; ASH Education Program Book: 397-400.
- Stasi R, Evangelista ML, Stipa E, Buccisano F, Venditti A, Amadori S. Idiopathic thrombocytopenic purpura: current concepts in pathophysiology and management. *Thromb Haemost* 2008; 99(1): 4-13.
- Larroche C, Chanseaud Y, Garcia de la Pena-Lefebvre P, et al. Mechanisms of intravenous immunoglobulin action in the treatment of autoimmune disorders. *Biodrugs* 2002; 15: 47-55.
- Glaser M. Trombocitopenija - najno stanje v hematologiji in načini njenega zdravljenja. In: Križman I, ed. *Interna medicina 2006: novosti in aktualnosti: zbornik predavanj*. Ljubljana: Združenje internistov SZD, 2006: 67-70.
- BCSH. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Brit J Haematol* 2003; 120: 574-96.
- Bierling P, Godeau B. Intravenous immunoglobulin and autoimmune thrombocytopenic purpura: 22 years on. *Vox Sanguinis* 2004; 86: 8-14.
- Daéron M. Fc receptor biology. *Annu Rev Immunol* 1997; 15: 203-34.
- Hansen RJ, Balthasar JP. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of the effects of intravenous immunoglobulin on the disposition of antiplatelet antibodies in a rat model of immune thrombocytopenia. *J Pharm Sci* 2003; 92: 1206-15.
- Misbach SA, Chapel HM. Adverse effects of intravenous immunoglobulin. *Drug Saf* 1993; 9: 254-62.
- Guilpain P, Chanseaud Y, Tamby MC, Larroche C, Guillevin L, Kaver SV, Kazatchine MD, et al. Immunomodulatory effects of intravenous immunoglobulins. *Presse Med* 2004; 33(17): 1183-94.