

Hazai tankönyveink a témát nem tárgyalják, mielőtt azonban a külföldiekre térnénk. lássunk – a jobb megértés érdekében –néhány idevonatkozó fontosabb rövidítést.

HDN / IVIG

Rövidítések:

Erythroblastosis Foetalis

Morbus Haemolyticus Neonatorum

Újszülöttkori Hemolitikus Betegség

Hemolytic Disease of the Newborn

Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn

IntraVenous ImmunoGlobulin

High Dose IntraVenous ImmunoGlobulin

High Dose Intravenous Immunoglobulin Therapy

IntraUterine Transfusion

Exchange Transfusion

A(z egyik) legfontosabb gyermekgyógyászati kézikönyv (19) a tömör bevezetés

Kliegman: Nelson Textbook of Pediatrics, 19th ed. [2011 Saunders.](#)

97.2 Hemolytic Disease of the Newborn (Erythroblastosis Fetalis)

Akhil Maheshwari, Waldemar A. Carlo

Erythroblastosis fetalis is caused by the transplacental passage of maternal antibody active against paternal RBC antigens of the infant and is characterized by an increased rate of RBC destruction. It is an important cause of anemia and jaundice in newborn infants despite the development of a method of preventing maternal isoimmunization by Rh antigens. Although more than 60 different RBC antigens are capable of eliciting an antibody response, significant disease is associated primarily with the D antigen of the Rh group and with incompatibility of ABO factors. Rarely, hemolytic disease may be caused by C or E antigens or by other RBC antigens, such as CW, CX, DU, K (Kell), M, Duffy, S, P, MNS, Xg, Lutheran, Diego, and Kidd. Anti-Lewis antibodies do not cause disease.

után kimerítően tárgyalja a kórképet. A kezelés kapcsán,

[

Treatment

Exchange Transfusion

Intravenous Immunoglobulin

Early administration of intravenous immunoglobulin (IVIG) may reduce hemolysis, peak serum bilirubin levels, and the need for exchange transfusions.

IVIG administration reduces the need for exchange transfusion, the duration of phototherapy, and the length of hospitalization. A dose of 0.5-1 gm/kg may be used.

a vércsere tárgyalását követően, röviden említi az intravénás immunglobulint, amely csökkentheti a hemolízist, a szérumbilirubin csúcshatárát és a vércsere-szükségletet.

A másik alapvető, modern forrásmunka (25) a kórkép kezelésében rögzíti az intravénás immunglobulin indikációját: izoimmun hemolitikus betegség, a vércsere indikációját megközelítő bilirubin szinttel.

Bope and Kellerman: Conn's Current Therapy 2012, 1st ed.

Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn

Michael A. Posencheg, MD, Phyllis A. Dennery, MD

Current Therapy

- ☐ Intrauterine transfusion may be indicated in the setting of severe fetal anemia with or without edema or hydrops fetalis.
- ☐ Phototherapy, the mainstay of postnatal management of hyperbilirubinemia, converts unconjugated bilirubin in a nonenzymatic fashion to a polar, water-soluble form that is more readily excretable.
- ☐ **Intravenous immunoglobulin (Gammagard) is indicated in infants who have isoimmune hemolytic disease and bilirubin levels approaching the threshold for double-volume exchange transfusion.**
- ☐ Double-volume exchange transfusion is reserved for infants who fail phototherapy and intravenous immunoglobulin (if indicated). It replaces and removes approximately 86% of the infant's own blood. In the setting of isoimmune hemolytic disease, double-volume exchange transfusion has the added benefit of removing offending maternal antibodies, which contribute to the hemolysis from the infant's circulation.

Hivatkozik az American Academy of Pediatrics (AAP) ajánlására (2, 6); leszögezi továbbá, hogy a fénykezelés és az IVIg nem mindig elégséges, továbbá: alacsonyabb bilirubin szintnél is jelentkezhetnek idegrendszeri tünetek. Ekkor vércsere indikált.

Treatment

In the setting of isoimmune (or antibody-associated) hemolysis, the use of intravenous immune globulin (IVIg [Gammagard]) has been shown to decrease the need for exchange transfusion and is a helpful adjunctive therapy. The current recommendation from the American Academy of Pediatrics (AAP) is to administer IVIg 0.5 to 1 g/kg over 2 hours if the total serum bilirubin is rising despite phototherapy or if the total serum bilirubin is within 2 to 3 mg/dL of the exchange transfusion level. This dose may be repeated in 12 hours.

For some infants, the use of phototherapy and IVIg, if indicated, is not sufficient to control the rising bilirubin level. Alternatively, some infants have neurologic manifestations of bilirubin toxicity despite bilirubin levels lower than suggested therapeutic levels. In these instances, a double-volume exchange transfusion is indicated.

A betegség (HDN) viszonylag friss összefoglaló ismertetése (22) történeti visszapillantást is tartalmaz,

Haemolytic disease of the newborn

[Neil A Murray](#) and [Irene A G Roberts](#)

Imperial College, Department of Paediatrics, Hammersmith Hospital, London

Short abstract

In the space of most paediatricians working lifetime, the spectrum of haemolytic disease of the newborn (HDN) has changed beyond recognition. Thirty years ago, HDN was almost synonymous with Rh D alloimmunisation and was a common neonatal problem. It was usually unmodified by antenatal therapy and caused overt fetal or neonatal haemolysis, leading to marked neonatal hyperbilirubinaemia and attendant anaemia. Affected neonates were commonly sick and unstable at birth, required multiple exchange transfusions, and suffered considerable neonatal morbidity and mortality. However, the introduction in the UK in the 1970s of routine postnatal prophylactic anti-D immunoglobulin for Rh D negative women has dramatically reduced this form of HDN, and as such this treatment ranks as one of the great success stories of modern perinatal care.

kiemelve a vércseré(ke)t igénylő Rh-D alloimmunizáció gyakoriságának és súlyosságának csökkenését, amely a 70-es évektől indult anti-D profilaxis „sikertörténete”.

A HDN ugyanakkor nem tűnt el: megnyilvánulási formái változtak, és újabb kezelési lehetőségek merültek fel.

Although the clinical burden imposed on neonatal services by HDN has greatly reduced, it has not disappeared. Neonatal paediatricians continue to recognise a number of different presentations of neonatal haemolysis, many of which are considerably more subtle than the traditional “neonatal emergency” presentation of severe Rh D disease. In contemporary neonatal practice, HDN should be considered in the fetus or neonate where there is one or more of the following:

- rapidly developing or severe hyperbilirubinaemia not predicted by maternal antenatal antibody screening;
- positive maternal antenatal antibody screening and/or diagnosis of a severely anaemic/hydrotic fetus;
- a positive direct anti-globulin test (DAT);
- haemolysis detected on blood film examination;
- prolonged hyperbilirubinaemia.

In addition to these various presentations of HDN, the spectrum of the disease has altered as new treatments, particularly improved phototherapy and/or intravenous immunoglobulin (IVIG), are being evaluated and introduced to reduce the need for exchange transfusion in the reduced number of severe cases. This review will aim to place HDN in the context of contemporary neonatal services, systematically evaluate its various presentations, and review the evolving role of these new treatments.

A nagy adagú IVIG kezelés értékelése kisebb tanulmányokban (pilot studies), de nagyobb, rendszerezett összefoglalókban (systematic reviews) is, számos problémát vet fel.

Developments in treatment for neonatal hyperbilirubinaemia

High dose IVIG

In the last 10–15 years, a number of pilot studies have been published reporting the effect of high dose IVIG as an adjuvant treatment to standard therapy for HDN. Most of these studies have also formed the basis of two systematic reviews. Clearly, in the context of their applicability to modern neonatal practice, there are potential methodological difficulties with most of these studies: the studies have assessed a relatively small number of neonates; most patients studied have ABO HDN (and are therefore presumably clinically well); the protocols of the larger studies include exchange transfusion at relatively low concentrations of bilirubin, 290–340 $\mu\text{mol/l}$ (concentrations that would not trigger automatic exchange transfusion for neonates with ABO HDN in most units); the timing of administration and dose of IVIG vary considerably between studies. Despite these problems, it seems clear that IVIG does confer benefit when administered to neonates with HDN. The published studies suggest that IVIG in this context reduces the number of neonates treated with exchange transfusion, the total length of phototherapy required, and the length of hospital stay. Late anaemia may be more prevalent in those treated with IVIG, presumably because fewer neonates have exchange transfusion and therefore removal of maternal antibody. No major side effects have been reported in the neonates treated with IVIG, but it should be remembered in this context that IVIG is a pooled blood product and so the potential for transmission of blood borne infections will always be present.

Viszonylag csekély volt a betegek száma; legtöbbjük – inkább ABO HDN – klinikai állapota jó lehetett; a vércserét már aránylag alacsony bilirubin szintnél elvégezték; Az IVIG adagolása változó volt. Következésképpen: (feltehetőleg) csökkent a vércserét igénylő újszülöttek száma, a fénykezelés és a kórházi ápolás időtartama is. Az IVIG kezeltékben a késői anaemia gyakoribb, mivel az anyai antitestek eltávolítása – a vércserével „szemben” – nem történt meg. Nagyobb mellékhatás nem volt, de „pool-ozott” vérkészítmény lévén, fennáll a lehetőség a fertőzés átvitelére.

Mindezek ismeretében a neonatológusok akkor fognak tudni helyesen dönteni a HDN - IVIG problémában, ha majd a vércsere indikációjának modern klinikai gyakorlatát tükröző tanulmányok rendelkezésre állnak.

Given these facts, how should neonatal paediatricians approach the use of IVIG in patients with HDN? Clearly, one approach is to wait for results from a definite trial(s) with methodology that reflects modern clinical practice—that is, where the decision to carry out an exchange transfusion is based on the combination of bilirubin concentration, general condition of the neonate, rapid diagnosis of the likely cause of HDN, and response to intensive phototherapy—rather than a didactic approach based solely on bilirubin concentration or rate of rise of bilirubin.

This approach is entirely justified given that IVIG can never be guaranteed to be 100% safe (although blood for exchange transfusion also cannot be guaranteed to be 100% safe, and, as clinical experience of exchange transfusion itself decreases, this procedure may well have increasing morbidity). Alternatively it may well be justified to electively use IVIG in a small number of selected patients with HDN where the likelihood of exchange transfusion is great—that is, neonates with Rh disease unmodified by antenatal treatment or neonates with potential ABO HDN where a previous sibling has suffered from severe disease requiring exchange transfusion. As a definitive trial reflecting modern practice recruiting sufficient patients to show a definite reduction in neonates who require exchange transfusion would need to be a large multicentre exercise, the latter option is likely to be followed by those swayed by the current evidence on IVIG for HDN.

Egyik módszer sem 100%-osan biztonságos; az IVIG elektív alkalmazása lehet helyénvaló, megfelelő kritériumok szerint válogatott esetekben. A fennálló bizonytalanságok oldására nagyobb, multicentrikus tanulmány(ok) szükséges(ek).

Az „érett” újszülöttek hyperbilirubinaemiájának kezelésére az American Academy of Pediatrics (AAP) illetékes albizottsága 2004-ben tett javaslatot (2), amelyen érdemben a 2008-as ajánlás (6) sem változtatott.

1. Management of jaundice and prevention of severe neonatal hyperbilirubinemia in infants $\geq$ 35 weeks gestation.

Bhutani VK, Maisels MJ, Stark AR, Buonocore G; Expert Committee for Severe Neonatal Hyperbilirubinemia; European Society for Pediatric Research; American Academy of Pediatrics.

Neonatology. 2008;94(1):63-7.

2. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia.

Pediatrics. 2004 Jul;114(1):297-316.

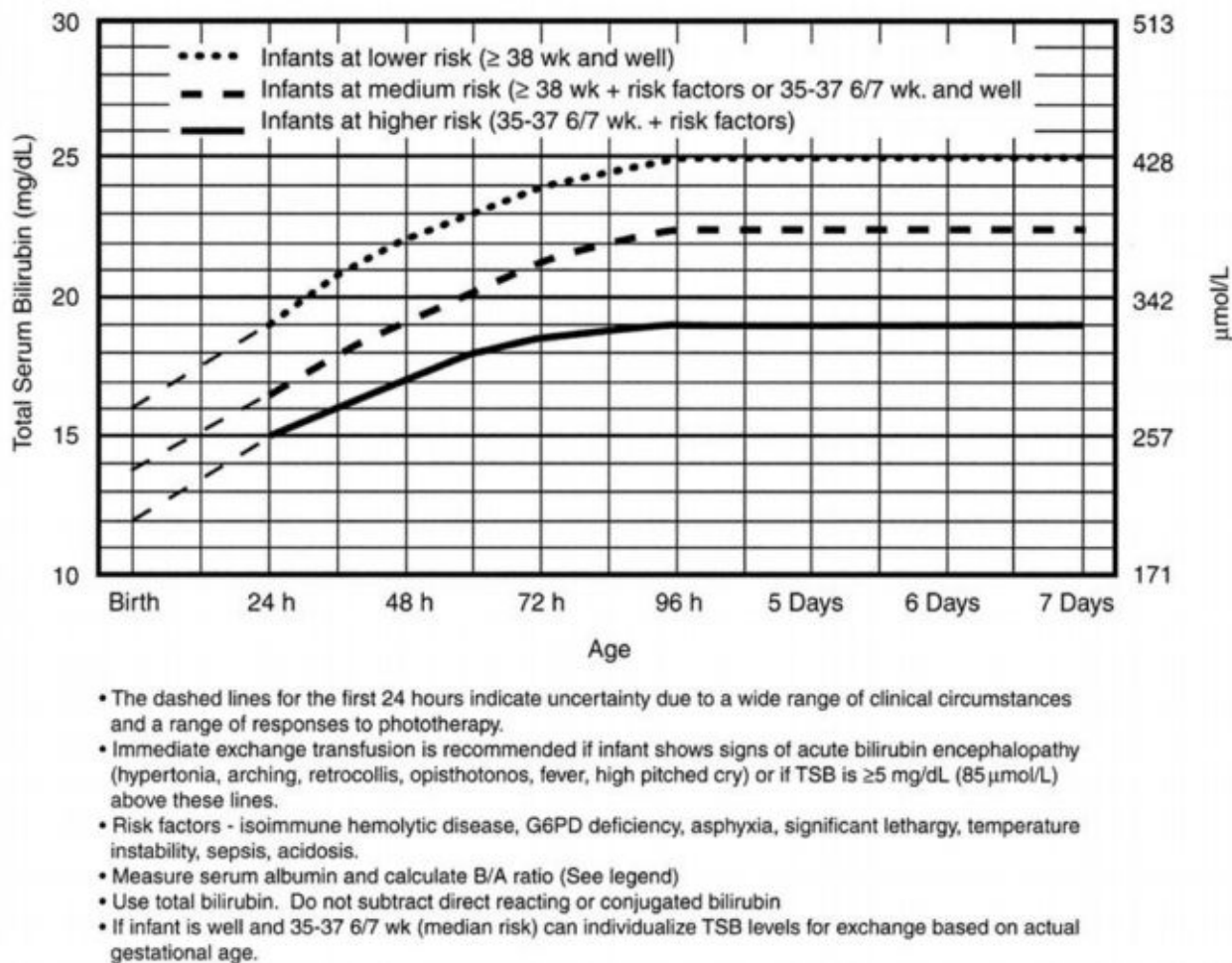
Az ajánlás lényege: IVIG ajánlott (0,5 - 1,0 g/kg adagban, 2 órás infúzióban) ha intenzív fénykezelés ellenére az össz- (szérum) bilirubinszint emelkedik és megközelíti a vércsere „küszöb”-öt. Az adag 12 óra múlva megismételhető.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS
Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation

RECOMMENDATION 7.1.4:

In isoimmune hemolytic disease, administration of intravenous γ -globulin (0.5-1 g/kg over 2 hours) is recommended if the TSB is rising despite intensive phototherapy or the TSB level is within 2 to 3 mg/dL (34-51 $\mu\text{mol/L}$) of the exchange level. If necessary, this dose can be repeated in 12 hours (evidence quality B: benefits exceed harms).

Intravenous γ -globulin has been shown to reduce the need for exchange transfusions in Rh and ABO hemolytic disease. Although data are limited, it is reasonable to assume that intravenous γ -globulin will also be helpful in the other types of Rh hemolytic disease such as anti-C and anti-E.



A diagram a „kritikus” bilirubin értékeket mutatja, kockázati csoportok szerint.

Friss esetismertetés utal arra, hogy D antigén mellett – sajátos módon – még más, pl. S antigén is okozhat alloimmunizációt (32). Az eset egyik különlegessége, hogy az Rh-negatív anyában nem volt az Rh-D alloimmunizációnak szerológiai jele,

J Med Case Rep. 2012 Feb 20;6(1):71.

Hemolytic disease of the fetus and newborn caused by anti-D and anti-S alloantibodies: a case report.

Yousuf R, Abdul Aziz S, Yusof N, Leong CF.

Blood Bank Unit, Department of Pathology, Universiti Kebangsaan Malaysia Medical Centre, Kuala Lumpur, Malaysia.

ABSTRACT:

INTRODUCTION:

Hemolytic disease of the fetus and newborn is most commonly caused by anti-D alloantibody. It is usually seen in Rhesus D (RhD)-negative mothers that have been previously sensitized. We report here a case of hemolytic disease of the fetus and newborn in a newborn baby caused by anti-D and anti-S alloantibodies, born to a mother who was RhD negative, but with no previous serological evidence of RhD alloimmunization.

A terhesség 22.hetében csak anti-S ellenanyagokat találtak; születéskor viszont az újszülöttnél és az anyában is anti-D és anti-S ellenanyagok voltak kimutathatók. A kórlefolyás enyhe volt, az újszülött 5 napos fénykezelést igényelt csak.

CASE PRESENTATION:

A one-day-old Chinese baby boy was born to a mother who was group A RhD negative. The baby was jaundiced with hyperbilirubinemia, but with no evidence of infection. His blood group was group A RhD positive, his direct Coombs' test result was positive and red cell elution studies demonstrated the presence of anti-D and anti-S alloantibodies. Investigations performed on the maternal blood during the 22 weeks of gestation showed the presence of anti-S antibodies only. Repeat investigations performed post-natally showed the presence of similar antibodies as in the newborn and an anti-D titer of 1:32 (0.25 IU/mL), which was significant. A diagnosis of hemolytic disease of the fetus and newborn secondary to anti-D and anti-S was made. The baby was treated with phototherapy and close monitoring. He was discharged well after five days of phototherapy.

CONCLUSIONS:

This case illustrates the possibility of an anamnestic response of allo-anti-D from previous sensitization in a RhD-negative mother, or the development of anti-D in mid-trimester. Thus, it highlights the importance of thorough antenatal ABO, RhD blood grouping and antibody screening, and if necessary, antibody identification and regular monitoring of antibody screening and antibody levels for prevention or early detection of hemolytic disease of the fetus and newborn, especially in cases of mothers with clinically significant red cell alloantibody.

Felmerülhet az anamnesztikus reakció lehetősége, és tanulságként: fontosak az antenatális vércsoport és szerológiai vizsgálatok.

Ugyancsak friss esetismertetés (30) hangsúlyozza, hogy az Rh-izoommunizáció okozta újszülöttkori hemolitikus betegség „nem tűnt el”, bár az incidenciája [az élveszületések számának csökkenését is figyelembe véve – V.I.] legalább egytizedére csökkent. [Így a miDél-Alföldi régióunkban az évi

Erythroblastosis fetalis – Már a múlté ?

Szende Katalin, Szöllősi Krisztina, Dalloul Hicham, Végső Aranka, Takáts Ágoston, Nobilis András

SE, II. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Koraszülött Intenzív Osztály, Budapest

Az anya és a magzat között létrejövő vércsoport inkompatibilitások közül az Rh (D) izoimmunizációnak van a legnagyobb jelentősége. Ha egy Rh (D) negatív nő Rh-antigén hatásnak van kitéve, benne Rh-ellenanyagok képződhetnek, amelyek egy Rh-pozitív magzatban hemolitikus betegséget idézhetnek elő.

Diamond és munkatársai alkották meg 1932-ben az erythroblastosis fetalis elnevezést a hemolyticus anémia, extramedullaris hematopoiesis, hepatosplenomegalia és a vérben megjelenő éretlen erythroblastok együttes előfordulásának leírására.

Az Rh-negativitás prevalenciája Európában, így hazánkban is kb. 15%. Az Rh-izoimmunizáció okozta hemolyticus betegségek incidenciája az 1968-as anti-D-immunglobulin profilaxis bevezetését követően a korábbi 6/1000 élveszületésről 6/10.000-re, a perinatalis mortalitás 25%-ról 5% alá csökkent.

Bár az anti-D profilaxis hatékony és manapság az immun hydrops hátterében leggyakrabban ABO inkompatibilitás áll, az erythroblastosis fetalis nem tűnt el. Az okok között szerepelhet az, hogy az Rh-szenzitizált nő nem kapott anti-D profilaxist, mert egy korai vetélés kapcsán még fel sem merült a terhesség, vagy egy korábban kapott transzfúzió során már szenzibilizálódott.

Egy esetünk ismertetése kapcsán erre és a lehetséges prenatális és postnatalis diagnosztikus (anya és újszülött ABO vércsoport és Rh-meghatározás, direkt és indirekt Coombs teszt, anyai IgG-antitest titer és IgG-alosztály, magzati Rh-genotípus, ultrahang, magzatvíz-analízis, reticulocytaszám, bilirubinszint) valamint terápiás (anti-D-profilaxis, plazmaferézis, intrauterin transzfúzió, IVIG, fototerápia, vércsere) lehetőségekre szeretnénk felhívni a figyelmet.

Magyar Gyermekorvosok Társasága 2012. évi Nagygyűlése, Tapolca, szept. 6-8.
Előadás összefoglaló.
Gyermekgyógyászat. 2012; 63: 242-3.

Felhívják a figyelmet a pre- és postnatalis diagnosztikus és terápiás lehetőségekre, teendőkre (köztük a később még tárgyalandó ultrahang vizsgálatra, és – jelen témánk szempontjából – az IVIG kezelésre).

Rendszerezett összefoglalók (systematic reviews); az IVIG kezelés evidenciákon alapuló indikációi

Egy évtizedes az IVIG kezelés – újszülöttkori hemolitikus icterus kritikai áttekintése (1). A vizsgálat tárgya, célja az volt, hogy hatékonyan csökkenti-e az IVIG a vércsere-szükségletet.

Cochrane Database Syst Rev. 2002;(3):CD003313.

Immunoglobulin infusion for isoimmune haemolytic jaundice in neonates.

Alcock GS, Liley H.

Neonatology, Mater Mothers Hospital, Brisbane, Queensland, Australia.

Abstract

BACKGROUND:

Exchange transfusion and phototherapy have traditionally been used to treat jaundice and avoid the associated neurological complications. Exchange transfusion is not without risk and intravenous immunoglobulin has been suggested as an alternative therapy for isoimmune haemolytic jaundice to reduce the need for exchange transfusion.

OBJECTIVES:

To assess whether the use of intravenous immunoglobulin, in newborn infants with isoimmune haemolytic jaundice, is effective in reducing the need for exchange transfusion.

SELECTION CRITERIA:

All randomised and quasi-randomised controlled trials of the use of intravenous immunoglobulin in the treatment of isoimmune haemolytic disease were considered.

Hét tanulmányt tekintettek át. Megállapítható, hogy az IVIG csoportban a vércsere alkalmazása és az egy újszülöttre jutó vércserék átlagos száma szignifikánsan csökkent.

MAIN RESULTS:

Seven studies were identified. Three of these fulfilled the inclusion criteria and included a total of 189 infants. Term and preterm infants and infants with rhesus and ABO incompatibility were included. The use of exchange transfusion decreased significantly in the immunoglobulin treated group (typical RR 0.28, 95% CI 0.17, 0.47; typical RD -0.37, 95% CI -0.49, -0.26; NNT 2.7). The mean number of exchange transfusions per infant was also significantly lower in the immunoglobulin treated group (WMD -0.52, 95% CI -0.70, -0.35). None of the studies assessed long term outcomes.

REVIEWER'S CONCLUSIONS:

Although the results show a significant reduction in the need for exchange transfusion in those treated with intravenous immunoglobulin, the applicability of the results is limited. The number of studies and infants included is small and none of the three included studies was of high quality. The protocols of two of the studies mandated the use of early exchange transfusion, limiting the generalizability of the results. Further well designed studies are needed before routine use of intravenous immunoglobulin can be recommended for the treatment of isoimmune haemolytic jaundice.

A szerző következtetései: (mindössze) három tanulmány felelt meg a beválasztási kritériumoknak, de ezek sem voltak „jó minőségű”-ek; kevés volt az esetek száma; „korán” végeztek vércserét, így az eredmények nem általánosíthatók. További jól megtervezett tanulmányokra van szükség az IVIG rutinszerű alkalmazásának bevezetése előtt.

A következő kritikus összefoglaló áttekintés célja a nagy adagú IVIG kezelés hatékonyságának felmérése volt (12), a vércsere-szükséglet, a fénykezelés és a klinikai tartózkodás tartamának csökkenése tekintetében.

Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2003 Jan;88(1):F6-10.

Systematic review of intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of the newborn.

Gottstein R, Cooke RW.

Neonatal Unit, Liverpool Women's Hospital, UK.

Abstract

OBJECTIVES:

To assess the effectiveness of high dose intravenous immunoglobulin (HDIVIG) in reducing the need for exchange transfusion in neonates with proven haemolytic disease due to Rh and/or ABO incompatibility. To assess the effectiveness of HDIVIG in reducing the duration of phototherapy and hospital stay.

DESIGN:

Systematic review of randomised and quasi-randomised controlled trials comparing HDIVIG and phototherapy with phototherapy alone in neonates with Rh and/or ABO incompatibility.

RESULTS:

Significantly fewer infants required exchange transfusion in the HDIVIG group (relative risk (RR) 0.28 (95% confidence interval (CI) 0.17 to 0.47); number needed to treat 2.7 (95% CI 2.0 to 3.8)). Also hospital stay and duration of phototherapy were significantly reduced.

CONCLUSION:

HDIVIG is an effective treatment.

Randomizált és „kvázi randomizált”, kontrollált tanulmányokat analizáltak, amelyekben fénykezelt és a fénykezelésben plusz (nagy adagú) HDIVIG kezelésben részesültek hasonlítottak össze. Ez utóbbi csoportban szignifikánsan kevesebb csecsemő szorult vércserére; a fénykezelés és a kórházi tartózkodás tartama is szignifikánsan csökkent itt.

Következtetésük: a HDIVIG hatékony kezelés.

Az IVIG használatának 115%-os (!) növekedése (1997-2006) szükségessé tette evidencián alapuló irányelvek kidolgozását, a hematológiai és neurológiai kórállapotok tekintetében (26). A Kanadai Nemzeti Tanácsadó Testület kidolgozta és 2007-ben közzétette ezeket.

Transfus Med Rev. 2007 Apr;21(2 Suppl 1):S3-8.

Evidence-based guidelines on the use of intravenous immune globulin for hematologic and neurologic conditions.

Robinson P, Anderson D, Brouwers M, Feasby TE, Hume H; IVIG Hematology and Neurology Expert Panels.

Transfusion Medicine, Canadian Blood Services, Ottawa, ON, Canada.

Abstract

In Canada, intravenous immune globulin (IVIG) use has increased by 115% over the past 7 to 8 years. Given this increased usage, Canadian Blood Services and the National Advisory Committee on Blood and Blood Products for Canada identified the need to develop and disseminate evidence-based guidelines to facilitate appropriate IVIG use.

As a result, guidelines for IVIG use in hematologic and neurologic conditions have been developed and are published in this supplement of Transfusion Medicine Reviews.

This commentary provides a brief description of the process used to develop these guidelines and includes a summary of the recommendations for IVIG use in the various conditions evaluated.

A hematológiai kórállapotok közül **hét indikáció** emelhető ki:

vele született aplastikus anaemia, szerzett (malignitás miatti) hypogammaglobuliaemia, újszülöttkori alloimmun purpura, újszülöttkori hemolitikus betegség, HIV-fertőzéshez társult thrombocytopenia, idiopathiás thrombocytopeniás purpura, posttransfúziós purpura. [köztük tehát 3 - 4 csecsemő- és gyermekkori „specialitás” – V.I.]
IVIG nem ajánlott – kivéve, ha valamilyen sürgősség vagy életveszély indokolja – : szerzett haemophilia, szerzett von Willebrand betegség, autoimmun haemolytikus anaemia, autoimmun neutropenia, hemolitikus transzfúziós reakció, ugyanez sarlósejtes betegséggel, haemolytikus uraemiás szindróma / thrombotikus thrombocytopeniás purpura, vírussal asszociált haemophagocytosisos szindróma, továbbá aplastikus anaemia és haemopoetikus őssejt transzplantáció kapcsán.
Ellenjavallt viszont heparin-indukált thrombocytopeniában.

Evidence-Based Guidelines on the Use of Intravenous Immune Globulin for Hematologic and Neurologic Conditions

Hematologic Conditions

For most of the hematologic conditions reviewed by the hematology expert panel, routine use of IVIG was not recommended. Recommendations for routine use of IVIG (ie, clinical settings in which IVIG could be considered an appropriate therapeutic option) were made for the following **7 hematologic conditions: acquired red cell aplasia, acquired hypogammaglobulinemia (secondary to malignancy), fetal-neonatal alloimmune thrombocytopenia, hemolytic disease of the newborn, HIV-associated thrombocytopenia, idiopathic thrombocytopenic purpura, posttransfusion purpura.**

Intravenous immunoglobulin was not recommended for use, except under certain urgent or life-threatening circumstances, for 8 conditions, namely, acquired hemophilia, acquired von Willebrand disease, autoimmune hemolytic anemia, autoimmune neutropenia, hemolytic transfusion reaction, hemolytic transfusion reaction associated with sickle cell disease, hemolytic uremic syndrome/thrombotic thrombocytopenic purpura, and viral-associated hemophagocytic syndrome. Intravenous immunoglobulin was not recommended for aplastic anemia and hematopoietic stem cell transplantation.

Intravenous immunoglobulin was considered to be contraindicated for heparin-induced thrombocytopenia.

Újszülöttkori hemolitikus betegségben IVIG nem ajánlott, ha nincs „igazolt” hyperbilirubinaemia. Az izoimmun hemolitikus betegségben az AAP 2004-es ajánlása követendő

Hemolytic disease of the newborn

(HDN) IVIG is not recommended for use in the management of HDN without established hyperbilirubinemia.

The panel recommends that IVIG be offered to patients with HDN as treatment for severe hyperbilirubinemia and endorses the recommendations outlined in the American Academy of Pediatrics (AAP) guideline on the management of hyperbilirubinemia.

AAP recommendations (July 2004) state: In isoimmune hemolytic disease, administration of IVIG (0.5-1.0 g/kg over 2 h) is recommended if the total serum bilirubin (TSB) is rising despite intensive phototherapy or the TSB level is within 2-3 mg/dL (34-51 μ mol/L) of the exchange level. If necessary, this dose can be repeated in 12 h. Although the AAP recommendation states that a dose of IVIG may be given over 2 h, this may represent an infusion administration faster than that recommended by the manufacturer; this needs to be taken into consideration in treatment decisions.

Hatásmechanizmus – alapismeretek, újabb adatok: Immunmoduláló, ill. antiinflammatorikus (avagy proinflammatorikus [!]) hatás

Amint már a „Bevezetés”-ben is hangsúlyt kapott, elvileg (és egyetemi oktató intézetben pedig különlegesen) fontos, hogy – amennyire csak lehetséges – ismerjük az alkalmazandó kezelés hatásmechanizmusát.

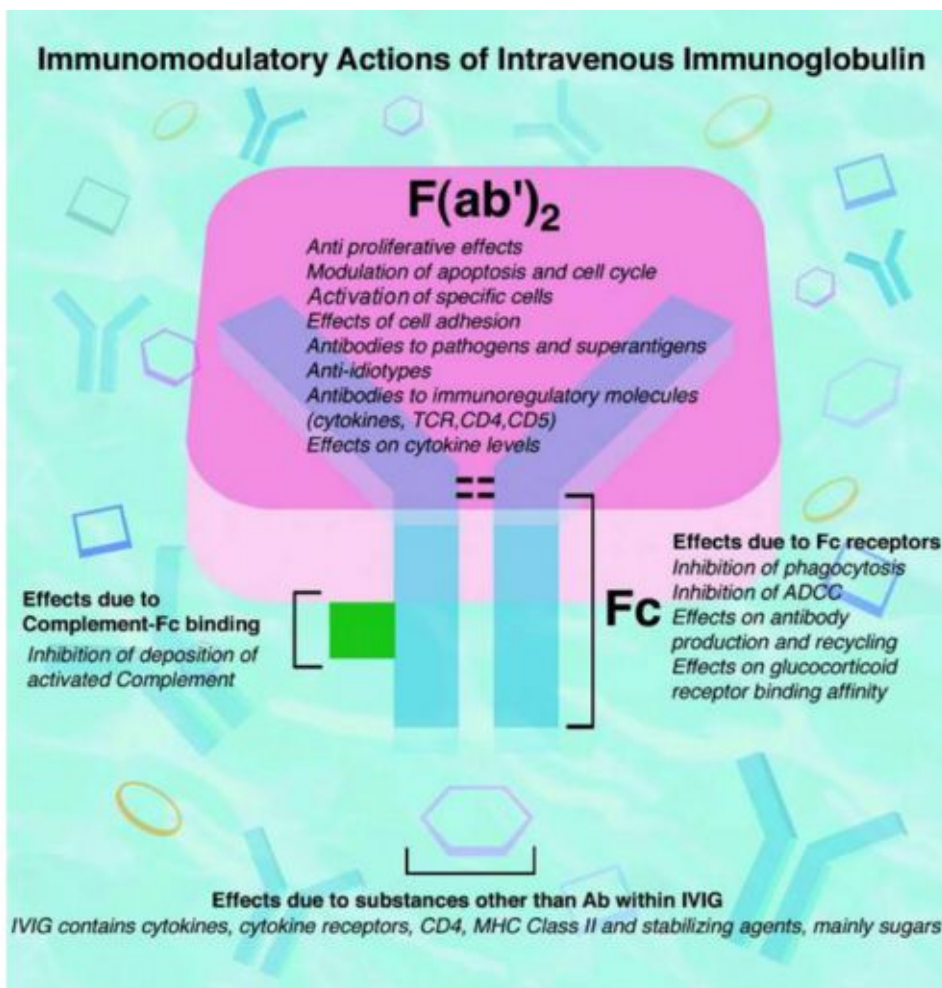
Az intravénás immunglobulin kezelés lényegében immunmoduláló hatást fejt ki (28); ez pedig négy komponense, területre bontható.

Immunology. 2002
Dec; 107(4):387-93.

Immunomodulatory action of intravenous immunoglobulin.

Sewell WA, Jolles S.

Path Links
Immunology,
Scunthorpe General
Hospital, Scunthorpe,
North Lincolnshire,
UK.



Az (1) F(ab')₂ részhez köthető interakciók, valamint (2) az Fc fragmentumhoz köthető, továbbá (3) a komplement receptorokkal kapcsolatos, illetve (4) az IVIG készítményben („esetleg” !?) jelenlévő, nem ellenanyag jellegű egyéb immunregulációs tényezők felsorolása az ábrán látható.

F(ab')₂ Mediating binding site interactions of ivig

Anti-proliferative effects

Modulation of apoptosis and the cell cycle

Activation of specific cells

Effects on cell adhesion

Antibodies against pathogens

IVIg contains anti-idiotypes

IVIg contains antibodies to a range of immunoregulatory molecules

Effects on cytokine levels

Effects as a result of fc fragment

Inhibition of phagocytosis via inhibitory FcR

Effects on antibody levels

Effects on glucocorticoid receptor binding affinity

Effects as a result of complement receptors

Inhibition of complement deposition

Effects as a result of substances other than antibody within ivig preparations

IVIg contains immunoregulatory substances

Magyar(nevű) szerző is foglalkozott az intravénás immunglobulin kezeléssel, annak hatásmechanizmusával (5). Az IVIG kezelés eredetileg ellenanyag-hiányállapotokban, pótlásra lett bevezetve, majd kiderült jótékony hatása számos immunmediált kór állapotban. Maguk a készítmények, az előállítás technológiájatói is függően, jelentősen különbözhetnek egymástól.

Liver Transpl. 2005 Dec;11(12):1469-80.

High dose intravenous immunoglobulin treatment: mechanisms of action.

Boros P, Gondolessi G, Bromberg JS.

Recanati/Miller Transplantation Institute, The Mount Sinai School of Medicine, New York, NY USA.

Abstract

Intravenous immunoglobulin (IVIg) treatment was introduced as replacement therapy for patients with antibody deficiencies, but evidence suggests that a wide range of immune-mediated conditions could benefit from IVIg. The immunoglobulins are precipitated from human plasma by fractionation methods. In conclusion, the differences in basic fractionation methods and the addition of various modifications for purification, stabilization, and virus inactivation result in products significantly different from each other.

A hatásmechanizmusban két fő típus, az antigén-kötés és az effektor funkció szerepel (l. a vázlatos felsorolást). Hangsúlyozandó – és ez később, másutt még említésre kerül –, hogy ezek a hatások egymással fedésben vannak; így az IVIG kezelés kimenetele sok hatás, tényező kombinációjából következik.

High dose intravenous immunoglobulin treatment: Mechanisms of action

Mechanisms of Action of IVIg

The extensive range of effects associated with IVIg treatment reflects the functions of circulating immunoglobulins in the maintenance of tolerance to self and immune homeostasis in healthy individuals. The mode of action of IVIg is complex, but efficacy depends on two general types of mechanism: antigen binding and modification of various effector functions.

Antigen binding is mediated by the Fab part. The effector functions include binding to the various Fc receptors resulting in modulation of expression and function of Fc receptors, complement activation, complement binding, anti-inflammatory effects resulting from interference with the cytokine network, provision of anti-idiotypic antibodies, and modulation of T and B-cell activation.

It should be emphasized that these mechanisms overlap, and the outcome of IVIg treatment manifests as a combination of many different effects.

INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN

EA Goddard, MSc, MB ChB, PhD, MMed (Paed)

School of Child and Adolescent Health, University of Cape Town and Red Cross Children's Hospital, Rondebosch, Cape Town, South Africa

ABSTRACT

There has been a rapid expansion of the use of intravenous immunoglobulin (IVIG) for an ever-growing number of conditions.

IVIG is used at a '**replacement dose**' (400-600 mg/kg/month) in antibody deficiencies.

In contrast it is used at a **high dose** (2 g/kg/ month) as an 'immunomodulatory' agent in an increasing number of immune and inflammatory disorders. The limitations for IVIG are the cost of the preparation and the need for intravenous infusions. Due to the cost, shortages and growing use of IVIG there have been attempts to develop evidencebased guidelines for the use of IVIG in a wide variety of haematological, autoimmune and neurological conditions. This commentary provides the recommendations and recent publication regarding the use of IVIG in various conditions. Although IVIG is a safe treatment option when compared with other immunosuppressive agents there needs to be an understanding of the potential adverse reactions and their management. It is important for the physician to carefully assess and monitor patients on IVIG so that treatment can be optimised.

Az IVIG „pótló adagja” (antitesthiány esteiben) 400 - 600 mg/kg, havonta. Ezzel szemben a „nagy adag” (2g/kg, havonta) „immunmoduláló” ágensként használatos gyulladásos és immunopathogenesisű betegségekben. A költségek miatt is, szükséges evidencián alapuló irányelvekre támaszkodni.

MECHANISM OF ACTION OF IVIG

IVIG acts via a variety of mechanisms in different disease states and these have been reviewed in detail by Ballou⁵ and Jolles *et al.*⁶ The mechanisms of action of therapeutic IVIG are complex. In many conditions advances in the understanding of its actions have been made.

The predominant mechanisms depend on both the IVIG dose and on the pathogenesis of the underlying disease and can be divided into four broad groups:

1. Actions mediated via the variable regions F (ab').²
2. Actions of Fc region on a range of receptors.
3. Actions mediated by complement binding within the Fc fragment.
4. Immunomodulatory substances other than antibody in the IVIG preparations

Ami pedig a hatásmechanizmust illeti, a komplex hatás – a már említett „*repetitio est mater studiorum*” – V.I.] – négy területre osztható: (1) az F(ab')₂ variábilis régió által mediált hatás, (2) az Fc régió hatása a különböző receptorokra, (3) az Fc fragmentumon belül a komplement kötése által közvetített hatások, és (4) az IVIG készítményben lévő egyéb, nem antitest jellegű immunmoduláló anyagok hatása (11).

Intravenous immunoglobulins--understanding properties and mechanisms.

Durandy A, Kaveri SV, Kuijpers TW, Basta M, Miescher S, Ravetch JV, Rieben R. INSERM U768, Université Paris-Descartes, Hospital Necker, Paris, France.

Abstract

High-dose intravenous immunoglobulin (IVIg) preparations are used currently for the treatment of autoimmune or inflammatory diseases. Despite numerous studies demonstrating efficacy, the precise mode of action of IVIg remains unclear. Paradoxically, IgG can exert both pro- and anti-inflammatory activities, depending on its concentration. The proinflammatory activity of low-dose IVIg requires complement activation or binding of the Fc fragment of IgG to IgG-specific receptors (FcγR) on innate immune effector cells. In contrast, when administered in high concentrations, IVIg has anti-inflammatory properties. How this anti-inflammatory effect is mediated has not yet been elucidated fully, and several mutually non-exclusive mechanisms have been proposed. This paper represents the proceedings of a session entitled 'IVIg--Understanding properties and mechanisms' at the 6th International Immunoglobulin Symposium that was held in Interlaken on 26-28 March 2009. The presentations addressed how IgG may affect the cellular compartment, evidence for IVIg-mediated scavenging of complement fragments, the role of the dimeric fraction of IVIg, the anti-inflammatory properties of the minor fraction of sialylated IgG molecules, and the genetic organization and variation in FcγRs. These findings demonstrate the considerable progress that has been made in understanding the mechanisms of action of IVIGs, and may influence future perspectives in the field of Ig therapy.

Az autoimmun vagy gyulladásos betegségek kezelésére használt nagy adagú IVIG pontos hatásmechanizmusa nem világos. Az IgG pro- és antiinflammatorikus hatást is kifejthet. A **kis** adagú IgG **proinflammatorikus** hatásához a komplement aktivációja vagy az Fc fragmentumok specifikus receptorokhoz (FcγR) való kötődése szükséges. Kevésbé ismert viszont a **nagy** adagú IgG **antiinflammatorikus** hatásának mechanizmusa; ennek részleteit a hivatkozott (2009, Interlaken) szimpózium tárgyalta (8). Az anyagból származó kép és annak magyarázó szövege didaktikusan mutatja be a hatásmechanizmusnak a vele született, illetve az adaptív immunitással kapcsolatos részét.

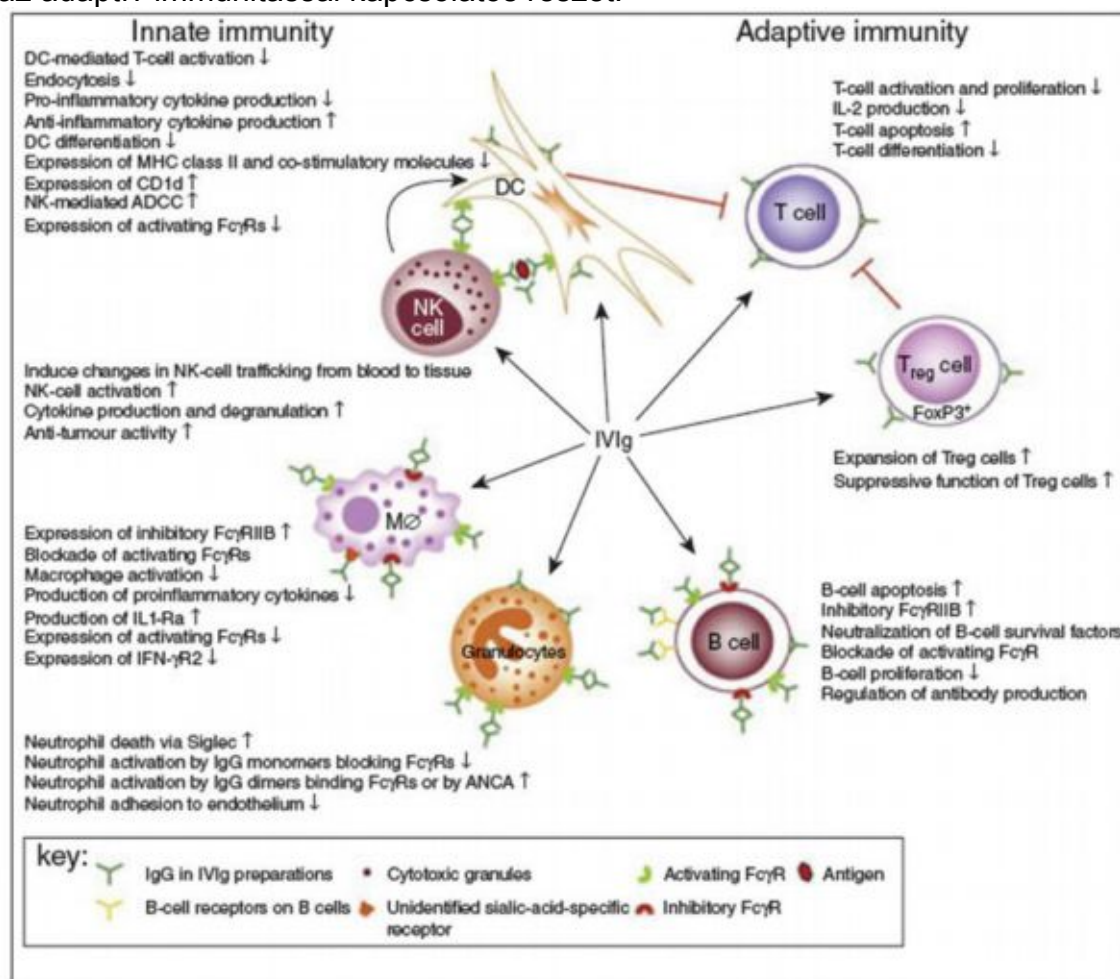


Fig. 1. A schematic representation of the proposed mechanisms of action of intravenous immunoglobulin (IVIg) on cellular immunity. IVIg targets the cellular immune compartment at multiple levels, including innate and adaptive immune cells. IVIg interacts with dendritic cells (DCs), macrophages (MØ) and granulocytes, mainly via activating and inhibitory Fc gamma receptors (FcγRs). Monomeric IgG in IVIg preparations can block the interaction of immune complexes with activating FcγRs, thereby inhibiting endocytosis and phagocytosis by DCs and macrophages and activation of granulocytes. IgG dimers in IVIg preparations binding to activating FcγRs on macrophages induce the expression of the inhibitory FcγRIIB and suppress expression of interferon (IFN)-γR2, thereby inhibiting macrophage functions. In addition, IgG dimers promote antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) of DCs by natural killer (NK) cells, resulting in reduced T cell activation. IgG dimers suppress macrophage and B cell functions by ligating FcγRIIB. In addition, F(ab')₂-mediated effects of natural antibodies present in IVIg have been described for DCs, granulocytes and B cells. Interactions between IVIg and regulatory T cells (Tregs) lead to expansion and increased suppressive function of Tregs. The immunological effects depicted are not mutually exclusive and are likely to work in synergy.

Az IVIg kölcsönhatásba kerül a dendritikus sejtekkel, macrophagokkal, granulocyttákkal, főként az aktiváló és gátló Fc gamma receptorok (FcγR) útján.

Az IVIg készítményekben jelenlévő **monomer** IgG gátolhatja az immunkomplexek és az aktiváló FcγR kölcsönhatását, ezáltal pedig a dendritikus sejtek és a macrophagok endocytosisát, phagocytosisát, valamint a granulocyták aktivációját.

Az IVIg készítmények **dimer** IgG-jei ugyanakkor a macrophagokon lévő aktiváló FcγR-hez kötődve kiváltják a gátló Fc gamma receptor (FcγRIIB) kifejeződését, továbbá elnyomják az interferon receptort (IFNγR2, ezáltal gátolják a macrophagok funkcióit.

Az IgG dimerek elősegítik a dendritikus sejtek („természetes ölő”) natural killer sejtek (NK) általi ellenanyag-függő sejt-közvetített cytotoxicitást (ADCC); ez pedig csökkent T sejt aktivációt eredményez.

Az IgG dimerek a már említett FcγRIIB receptorokhoz kötődve gátolják a macrophagok és a B sejtek funkcióit. Az IVIg készítményben lévő természetes antitestek F(ab')₂ közvetített hatást fejtenek ki a dendritikus sejtekre, a granulocytákra és a B sejtekre.

Az **IVIg és a regulátoros T sejtek (Tregs)** kölcsönhatása a Tregs „expansió”-jához és fokozott suppressiv funkciójához vezet. A vázlatosan ismertetett immunológiai hatások nem zárják ki egymást, sőt szinergisztikusak lehetnek (l. később).

Az IVIG immunmoduláló hatásában – amint az előbb is már említésre került (8) – a **regulátoros T sejtek (Treg)** szerepet játszanak (18).

A regulátoros T sejt lehet (1) természetesen előforduló, illetve – a normális immunválaszban keletkező – (2) adaptív Treg.

Ezek felszínén, többek között, CD4 – amely egyébként a T helper és egyes T memória sejtekre jellemző – és CD25 – a számos sejtben, pl. az aktivált T és B sejteken, myeloid praecursorokontalálható transzmembrán protein, az IL-2 receptor α-lánca – fejeződik ki. Jellemző rájuk az őket a többi T sejtől megkülönböztető intracelluláris forkhead box protein (FoxP3) molekula.

Immunomodulation by intravenous immunoglobulin: role of regulatory T cells.

Maddur MS, Othy S, Hegde P, Vani J, Lacroix-Desmazes S, Bayry J, Kaveri SV.

Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale Paris, Paris, France.

Abstract

An altered immune homeostasis as a result of deficiency or defective function of CD4(+)CD25(+)FoxP3(+) regulatory T cells (Tregs) is common in several autoimmune diseases. Hence, therapeutic strategies to render Tregs functionally competent are being investigated. Intravenous immunoglobulin (IVIG) is being increasingly used for the treatment of a wide range of autoimmune and inflammatory diseases.

Recent studies have demonstrated that IVIG induces the expansion of Tregs and enhances their suppressive functions. These effects of IVIG on Tregs correlate with the beneficial effects of IVIG in patients with autoimmune diseases. Thus, modulation of Tregs by IVIG represents a novel mode of action that explains the therapeutic effects of IVIG in T cell-mediated autoimmune diseases. However, the molecular mechanisms involved in IVIG-mediated modulation of Tregs are unclear and need further investigation.

A regulátoros T sejtek hiánya vagy funkciózavara számos autoimmun betegségben gyakori. Ennek „helyreállítására” alkalmas az autoimmun és gyulladásos betegségekben egyre inkább használt IVIG. Ez a Treg sejtek előbb említett „expanzió”-ját és suppressor funkciójuk fokozódását idézi elő. Az immunmoduláció ezen új hatásmechanizmusának molekuláris részletei még nem ismertek.

További új adat az immunmoduláció mechanizmusához A T_H2 útvonal szerepe (3). A téma jobb megértéséhez szükséges, emlékeztetőül, alapismereteink felelevenítése.

A molekulában egy keto (oxo,C=O) csoportot – általában a 2. helyen – tartalmazó „egyszerű” cukrok a ketózok. Ezek közül 9 szénatomos a nonóz (D-glicero D-galakto-nonulóz). Ha ennek első hidroxil csoportja oxidálódik, alfa ketosav, „cukorsav” jön létre– ez a cukorsavak egyik típusa, az ulosonsav – , és ez képezi a neuraminsav alapját. A neuraminsav nevezéktana: 5-amino-3,5-didezoxi-D-glicero-D-galakto-non-2-ulosonsav, vagy az International Union of Pure and Applied Chemistry, IUPAC szerint: 5-amino-4,6,7,8,9-pentahidroxi-2-oxo-nonánsav. Ez úgy képzelhető el, mint a piroszőlősav és a D-mannózamin (2-amino-2-dezoxi-mannóz) aldol kondenzációs terméke. (Egyébként baktériumokban a bioszintézis mannóz- és piruvátból aldoláz enzim segítségével történik). Maga a neuraminsav nem fordul elő a természetben, származékai viszont széles körben.

A neuraminsav N- vagy O- szubsztituált származékait nevezzük (tágabb értelemben) szíálsavaknak. Jelentős szíálsav (maga „a” szíálsav) az N-acetilneuraminsav (NANA), az 5-ös szénatomon, az NH₂-nél, acetil kötődés eredményeként létrejövő Neu5Ac.

Témánk szempontjából fontos, hogy ez(ek) az IgG Fc régiójához kötődhet(nek). Az immunglobulinok ilyen „glükóziláció”-ját néhány éve vizsgálták behatóbban. Ismeretes, hogy az Fc régióban N-glükózilációs kötőhely van. Ennek a glükózilációja elengedhetetlen az Fc receptor-közvetített aktivitásához. Az ide kötődött glikánok – poliszaccharidok – főként fukózt (dezoxihexózt: 6-dezoxi-L-galaktózt) tartalmaznak, de kisebb hányadban N-acetil-glükózamin és α-2,6 kötött szíálsav is előfordul.

Az IVIG antiinflammatorikus hatását az **IgG** – kristályosítható fragmentum, fragment crystallizable region – Fc egy kisebb hányada, a „glikános”, szíálsav-végű **sFC** váltja ki.

Nature. 2011 Jun 19;475(7354):110-3.

Intravenous gammaglobulin suppresses inflammation through a novel T(H)2 pathway.

Anthony RM, Kobayashi T, Wermeling F, Ravetch JV.

Laboratory of Molecular Genetics and Immunology, The Rockefeller University, New York, New York USA.

Abstract

High-dose intravenous immunoglobulin is a widely used therapeutic preparation of highly purified immunoglobulin G (IgG) antibodies. It is administered at high doses (1-2 grams per kilogram) for the suppression of autoantibody-triggered inflammation in a variety of clinical settings.

This anti-inflammatory activity of intravenous immunoglobulin is triggered by a minor population of IgG crystallizable fragments (Fcs), with glycans terminating in α 2,6 sialic acids (sFc) that target myeloid regulatory cells expressing the lectin dendritic-cell-specific ICAM-3 grabbing non-integrin (DC-SIGN; also known as CD209).

Ezek az sFc-k myeloid regulátoros sejteket „céloznak meg”, amelyek egy lektint – biológiai felismerésben szerepet játszó cukor kötő fehérje –, a **D**entritikus sejt (**C**ell) **S**pecifikus **I**CAM3 kötő (**G**rabbing) **N**on-integrin (DC-SIGN) fejeznek ki. [Egyébként, emlékeztetőül: az Intrac**C**elluláris **A**dhéziós **M**olekulák általában az integrinek (receptorok) ligandjai].

Here, to characterize this response in detail, we generated humanized DC-SIGN mice (hDC-SIGN), and demonstrate that the anti-inflammatory activity of intravenous immunoglobulin can be recapitulated by the transfer of bone-marrow-derived sFc-treated hDC-SIGN(+) macrophages or dendritic cells into naive recipients.

Furthermore, sFc administration results in the production of IL-33, which, in turn, induces expansion of IL-4-producing basophils that promote increased expression of the inhibitory Fc receptor FcγRIIB on effector macrophages.

Systemic administration of the T(H)2 cytokines IL-33 or IL-4 upregulates FcγRIIB on macrophages, and suppresses serum-induced arthritis.

Consistent with these results, transfer of IL-33-treated basophils suppressed induced arthritic inflammation.

This novel DC-SIGN-T(H)2 pathway initiated by an endogenous ligand, sFc, provides an intrinsic mechanism for maintaining immune homeostasis that could be manipulated to provide therapeutic benefit in autoimmune diseases.

Vizsgálataik során egerekben humanizált DC-SIGN-t (hDC-SIGN) állítottak elő és kimutatták, hogy csontvelői eredetű, sFc-vel kezelt hDC-SIGN(+) macrophagok vagy dentritikus sejtek átvitelével naiv recipiensekben az immunglobulin antiinflammatórikus hatása „rekapitulálható” („ismételhető”, összegezhető”).

Az sFc kezelés továbbá IL-33 termeléshez vezet, és ez az IL-4-et termelő basophilek expanszióját eredményezi, ezek pedig az effector macrophagokon a **gátló** Fc receptor (FcγRIIB) kifejeződését fokozzák.

Ann N Y Acad Sci. 2012 Apr;1253:170-80.

Novel roles for the IgG Fc glycan.

Anthony RM, Wermeling F, Ravetch JV.

Leonard Wagner Laboratory of Molecular Genetics and Immunology,
The Rockefeller University, New York, New York USA.

Abstract

IgG antibodies trigger leukocyte activation and inflammation by forming immune complexes that crosslink activating Fcγ receptors (FcγRs). This is essential to combat infection, but detrimental if antibodies target or cross-react with autoantigens. The high specificity and long serum half-life of IgG antibodies confers tremendous therapeutic potential. Indeed, antibodies have been successfully employed to target cancers, autoreactive B cells, and pro-inflammatory cytokines. Conversely, IgG antibodies can also initiate anti-inflammatory responses. In the form of intravenous immunoglobulin (IVIG), IgGs are routinely administered to treat inflammatory autoimmune diseases.

Importantly, the N-linked glycans on the IgG Fc are absolutely required for initiating these IgG effector functions. In fact, the Fc glycan composition dictates IgG affinity to individual FcγRs, and in a broader sense, binding to different FcγRs classes: activating, inhibitory, and anti-inflammatory (dendritic cell-specific ICAM-3 grabbing nonintegrin, DC-SIGN). The Fc glycan requirements to initiate and suppress inflammation will be discussed herein.

A T_H2 helper sejtek által kiválasztott cytokinek – pl.az interleukin 4, 5, 10, és 13 – (egyéb hatásai mellett) „sajátmagukat” (IL-4 által), ill. a B sejteket, azok ellenanyag képzését szabályozzák. Az IL-33 vagy az IL-4 T_H2 cytokin (l. előbb) fokozza a macrophagok FcγRIIB receptorainak kifejeződését és **suppressor** hatást fejt ki (pl. szérum indukált arthritisben). Ezzel összhangban, az IL-33-mal kezelt basophilek átvitele (szintén) elnyomja az arthritises gyulladást.

Mindezek alapján felvázolható egy „antiinflammatorikus kaszkád”. A szializált Fc régió (sFc: az endogén ligand) kötődése a DC-SIGN-hez antiinflammatorikus aktivitást közvetít, mert elősegíti a DC-SIGN(+) sejtek IL-33 termelését, amely azután indukálja az FcεRI(+) leukocyták – ugyancsak antiinflammatorikus hatású IL-4 expresszióját. Ez pedig a monocytákon, macrophagokon az FcγRIIB gátló receptor „upregulatio”-jához vezet: így gyulladás nem jön létre [„NO INFLAMMATION”] (3a).

Ez az új DC-SIGN T_H2 útvonal, amelyet az sFc endogén ligand kötődése vált ki, végül is „manipulálható” lehetne az autoimmun betegségek kezelése szempontjából.

Az IgG Fc glikán szerepéről újabb adatok derültek ki (4).

[Az előzőek – és a hozzáfűzött kiegészítések –alapján a továbbiak már könnyebben követhetők – V.I.].

Az IgG antitestek fertőzés elleni hatása azáltal valósul meg, hogy immunpomplexek képződésével – melyek az aktiváló Fc receptorokkal (FcγRs) keresztkötéseket hoznak létre – leukocyta aktivációt és **gyulladást** váltanak ki. Ez a folyamat azonban káros (lehet) akkor, ha ezek az IgG antitestek autoantigénnel reagálnak. Mivel pedig az IgG antitestek **gyulladásellenes** hatást is kiválthatnak, az IVIG rutinszerűen használatos autoimmun gyulladásos betegségek kezelésére.

Ezeknek az IgG effektor funkcióknak a kiváltásához feltétlenül szükség van az IgG Fc régiójához kötődött glikánokra. Voltaképpen az Fc-nek a „glikán összetétele” szabja meg az IgG affinitását az egyes Fc receptorokhoz (FcγRs), és – tágabb értelemben – a különböző FcγRs receptor-osztályokhoz, mint: aktiváló, gátló, antiinflammatorikus. Végző fokon az Fc glikán „szükséglet” szabja meg a gyulladás kiváltását, ill. elnyomását.

Mint már volt szó róla (28), az IVIG hatása lényegében immunmoduláció.

Adkinson: Middleton's Allergy: Principles and Practice, 7th ed.

Chapter 94 – Immunomodulators

**Arthur Kavanaugh,
David H. Broide**

CONTENTS

- Introduction
- Methotrexate
- Immunophilin-binding agents and calcineurin inhibitors: cyclosporin, tacrolimus, and pimecrolimus
- Intravenous immunoglobulin
- DNA-based therapies
- Mycobacterial vaccines
- Cytokine-based therapy
- Conclusions

Az allergia – egyik legautentikusabb – kézikönyve külön fejezetet szentel az immunmodulációnak, s ennek „középpontjában” az IVIG áll (16).

Immunomodulators

Arthur Kavanaugh and David H Broide

94

CONTENTS

- Introduction 1643
- Methotrexate 1643
- Immunophilin-binding agents and calcineurin inhibitors: cyclosporin, tacrolimus, and pimecrolimus 1645
- Intravenous immunoglobulin 1648
- DNA-based therapies 1649
- Mycobacterial vaccines 1653
- Cytokine-based therapy 1654
- Conclusions 1655

SUMMARY OF IMPORTANT CONCEPTS

- >> At present, immunomodulator therapy (other than traditional allergen protein immunotherapy and anti-IgE) in the field of asthma and allergy remains investigational
- >> Double-blind studies of IVIG in asthma have not demonstrated a therapeutic benefit
- >> Anti-TNF, methotrexate, and cyclosporin have shown a modest benefit in some early-phase studies in asthma
- >> Anti-IL-4 and anti-IL-5 therapies have not proved effective in the treatment of persistent asthma
- >> Immunotherapy with cytosine phosphorothioate guanosine DNA conjugated to a protein allergen has shown promise in animal models of asthma and in small-scale human studies, but further large-scale studies are needed to determine its safety and effectiveness

A lényegét kiemelve: az asthmára összpontosító összefoglaló szerint az immunmodulációs kezelés még vizsgálati fázisban van, az eddigiek szerint mérsékelt, ill. negatív eredménnyel. Állatmodellekben és kisebb méretű humán tanulmányokban ígéretesek ugyan az immunterápia egyes eredményei, de ezek még további megerősítésre szorulnak.

Immunotherapy. 2012 Jul;4(7):651-4.

30 years of immunomodulation by intravenous immunoglobulin.

Imbach P.

University Children's Hospital Basel, Oncology/Hematology, Basel, Switzerland.

30 years of immunomodulation by intravenous immunoglobulin.

"Despite the difficulty in defining the multiple and complex mechanisms of action of intravenous immunoglobulin, this biological drug – be it transiently or for long-term benefit – became essential for many patients..."



Paul Imbach

University Children's Hospital
Basel, Oncology/Hematology, PO
Box, CH-4005 Basel, Switzerland
Tel.: +41 31 829 2212 Fax: +41
31 829 2214
paul.imbach@unibas.ch

Gyermekegyógyászati vonatkozásban az immunmoduláció „pápájának” nevezhető P. Imbach az IVIG kezeléssel elért immunmoduláció 30 éves – saját (!) – tapasztalatait foglalja össze, hangsúlyozva az IVIG többszörös és komplex hatásait(14).

Amint munkatársaival megállapította, ezek a hatások szimergisztikusak (15).

Vox Sang. 2010 Apr;98(3 Pt 2):385-94. Epub 2009 Oct 11.

Intravenous immunoglobulins induce potentially synergistic immunomodulations in autoimmune disorders.

Imbach P, Lazarus AH, Kühne T.

Pediatric Hematology-Oncology, University Children's Hospital, Basel, Switzerland.

Abstract

The increase in platelets in patients with immune thrombocytopenia (ITP) by intravenous administration of human immunoglobulin concentrates (IVIG) reflects a therapeutic immunomodulatory intervention targeted at the disturbed immune response in many inflammatory and autoimmune disorders. These immunoglobulin concentrates contain large numbers of antibodies as well as trace levels of various other immunologically active molecules. Clinical and laboratory studies have documented various mechanisms of action of IVIG. The complex network of immunological reactions resulting from the infusion of IVIG includes changes in several cytokines, interactions with dendritic cells, T- and B- lymphocyte effects, macrophage effects, mediated by distinct Fc-gamma receptors. In addition, effects on complement components and apoptosis have also been observed. Synergism between the different elements of the immune response characterizes the beneficial effects of IVIG in inflammatory and autoimmune disorders. They have immunopathogeneses and clinical manifestations which are difficult to define and therefore IVIG treatment indications remain heterogeneous. Dose finding studies are missing for most of the indications of the drug. In future research, defining the appropriate subgroups of patients should be undertaken. This may be accomplished by prospective registries collecting data on large numbers of patients with long-term follow-up. Controlled clinical and laboratory studies may follow based on new, validated patient selection criteria and focused on mechanisms of action, leading to more evidence-based indications.

Az immunthrombocytopenia (ITP) IVIG kezelése tükrözi mindazokat a terápiás beavatkozási törekvéseket, amelyek a gyulladásos és autoimmun betegségekben meglévő „megzavart” immunválaszra irányulnak.
Az IVIG infúziója immunreakciók komplex hálózatának létrejöttéhez vezet (l. a következő diákon).

Természetesen, a komplex, szinergisztikus hatásokkal párhuzamosan az IVIG kezelés indikációi is heterogének; a jövőben nagyszámú beteg prospektív vizsgálata és követése vezethet az evidencián alapuló indikációkhoz.

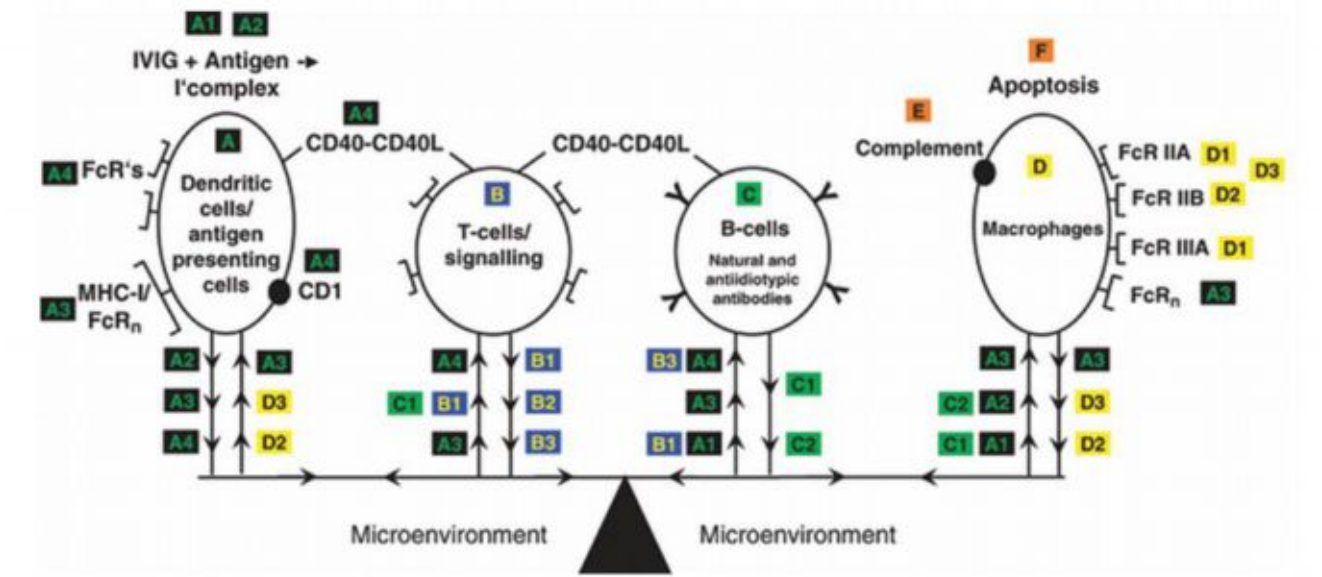


Fig. 1 Immune response and documented interactions of IVIG. The complex network of immune response synergisms resulting from administration of IVIG includes changes in several cytokines, interactions with dendritic cells, T- and B-lymphocyte effects, macrophage effects mediated by the up- and downregulation of distinct Fc-gamma receptors. In addition effects on complement components and apoptosis have also been noted. summarizes the main interactions described in the literature.

Az ábra az IVIG kezelés folyamán szereplő komplex és szinergisztikus mechanizmusokat illusztrálja:

- a cytokinek változásait,
- a dentritikus sejtekkel való kölcsönhatást,
- a T és B lymphocytákra,
- valamint a macrophagokra gyakorolt hatást, melyet a különböző Fc receptorok fel- és le-szabályozása (up- and downregulation) közvetít;
- mutatja az irodalomban közölt további hatásokat a komplement rendszerre és az apoptosusra.

[Az érdeklődő olvasó mindezek részletesebb, szisztematikusabb leírását megtalálja az ábra (Fig 1) magyarázó szövegében,

Figure 1. *IVIg supports immune complex formation, activation and maturation of dendritic cells and macrophages, and activation of Fc receptors:* Antigen binding, immunocomplex formation; Direct priming, activation and maturation of dendritic cells and macrophages FcRn/MHC-1, regulation of antibody clearance and of phagocyte function; Regulation of FcR's, interaction of costimulatory CD 40-CD 40L and antigen presentation in complex with CD 1 profile. *Enhancement of suppression of T-cells and cytokine release and increase of T regulatory cell function:* Adaptation of T-cells and T regulatory cells, cytokine modulation and signalling, activation of natural killer T-cells; T-cell mediated cytotoxicity; T-cell CD4+, CD25+, Fox3 T-cells (Tregs) dependent B-cell production. *Downregulation of B-cells and antibodies production, the anti-idiotypic network:* Downregulation of autoreactive B-cells, autoantibody production, activity of natural antibodies; Neutralization by antiidiotypic antibodies. *Blockade/activation of Fc receptors on the effector macrophages (phagocytosis) and neutrophils:* Blockade or activation of FcR's macrophages and neutrophils; Stimulation of FcRIIB; FcRIIA/IIB balances in between dendritic cell-, B- and T-cell functions. *Complement binding/clearing. Apoptosis: growth arrest and Fas stimulation/inhibition.*

Illetve a Fulltext-ek között lévő eredeti közleményben – V.I.].

Annak bemutatására, hogy az immunmoduláció mennyire napirenden van, álljon itt egy helyi dokumentum.

Témakiírás

Új tumorelles és immunmoduláló gyógyszerjelöltek és kezelési protokollok kidolgozása

kiíró: Szegedi Tudományegyetem

elméleti orvostudományok Multidiszciplináris Orvostudományok Doktori Iskola

témavezető: Vizler Csaba

helyszín: MTA SZBK Biokémiai Intézet, helyszín rövidítés: SZBK

A kutatási téma leírása:

Mai ismereteink szerint az immunrendszer sokrétű szerepet játszik a rosszindulatú daganatok kialakulásában és regressziójában. Régóta ismert, hogy az immunrendszer képes lehet malignusan transzformált sejtek eltávolítására (immune surveillance), ez a tulajdonsága ki is használható tumorelles vakcinálás során.

A daganatok ugyanakkor képesek lehetnek az immunrendszer leállítására vagy átprogramozására, ilyenkor a tumorban jelenlevő immunsejtek növekedési faktorok termelése vagy angiogene zis indukciója révén segíthetik is a tumornövekedést. Számos tumorelles gyógyszer **immunmoduláló** hatással is rendelkezik, így hatásmechanizmusuk rendkívül komplex lehet.

előírt nyelvtudás: angol, ajánlott nyelvtudás: angol,

felvehető hallgatók száma: 1

Jelentkezési határidő: 2013-12-31

A témakiírás egyértelműen utal az immunmodulációra.

IVIG kezelés HDFN-ben

Az újszülöttkori Rh hemolitikus betegség IVIG kezelésének aktuális szempontjait több tanulmány tárgyalja. Ezek között szerepel az adagolásra vonatkozó randomizált, kontrollált vizsgálat (10).

Indian Pediatr. 2008 Aug;45(8):653-9.

Efficacy of two dose regimes of intravenous immunoglobulin in Rh hemolytic disease of newborn—a randomized controlled trial.

Girish G, Chawla D, Agarwal R, Paul VK, Deorari AK.

Division of Neonatology, Department of Pediatrics, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India.

Abstract

OBJECTIVE: To compare the effect of two dose regimes of IVIg (0.5 g/kg vs. 1g/kg given soon after birth) on duration of phototherapy in Rh-isoimmunized neonates 32 week and above gestation. **DESIGN:** Randomized controlled trial. **SETTING:** Tertiary care hospital. **SUBJECTS:** Rh positive blood group neonates of gestation 32 weeks and above born to Rh negative mothers having positive Direct Coombs test and without any major malformation.

INTERVENTION: Intravenous immunoglobulin (IVIg) infusion over 2 h either 0.5 g/kg (low dose group, n=19) or 1.0 g/kg (high dose group, n=19). **PRIMARY OUTCOME VARIABLE:** Duration of phototherapy.

RESULTS: The mean duration of phototherapy was 77.3+/-57.2 h in low dose group versus 55.4+/-49 h in high dose group (mean difference=21.9; 95% CI-13.1 to 56.9). There was no difference in need for exchange transfusion (21% in both the groups) and requirement of packed red blood cells transfusion (12 transfusions in both groups). The duration of hospital stay was similar [8.4+/-6.9 and 13.6+/-14.8 days, respectively (mean difference=-5.1; 95% CI-12.8 to 2.5)]. No adverse effects of IVIg administration were noted.

CONCLUSION: Two regimens of IVIg (0.5 g/Kg or 1 g/Kg) had comparable effect on duration of phototherapy, duration of hospital stay and exchange transfusion requirement, in Rh isoimmunized neonates of gestation 32 weeks and above.

Összefoglalva: a kétféle adagolás (0,5 vagy 1 g/kg IVIG) , 2 órás infúzióban lényegében azonos mértékben csökkentette a fénykezelés, ill, a kórházi ápolás időtartamát; valamint a vércsere szükségletet (21%) is – a 32 hétnél hosszabb gesztációs idejű újszülöttekben. Nemkívánatos mellékhatások nem voltak.

Az újszülöttkori vörösvérsejt alloimmunizáció

[itt kell megjegyezni – mivel több más helyen is „felváltva” használják ezeket a kifejezéseket –, hogy az allo- és az izoimmunizáció lényegében ugyanaz: mindkettő azonos faj egyedei közötti immunizációt jelent; az allo- „jobban” utal az antigén eltérésre. – V.I.]

nagy adagú IVIG kezelése – talán inkább a viszonylag gyakoribbá vált AB0 inkompatibilitás miatt is – egyre inkább elterjedt (21).

Arch Pediatr. 2009 Sep;16(9):1289-94.

[High-dose intravenous immunoglobulin therapy and neonatal jaundice due to red blood cell alloimmunization].

Monpoux F, Dageville C, Maillotte AM, De Smet S, Casagrande F, Boutté P.

Service de médecine néonatale, hôpital de l'Archet-II, CHU de Nice, Nice cedex 3, France.

Abstract

Neonatal jaundice resulting from immunological hemolysis is not uncommon. While it is possible to prevent a large number of Rh-isoimmune hemolytic diseases by administration of specific anti-D immunoglobulins to the mother, the prevention of incompatibility in the ABO groups is not feasible. In spite of advances made in the use of phototherapy, and in order to avoid kernicterus, the treatment of these jaundices can require one or several exchange transfusions (ET), a therapy which is not devoid of risk. For some time now, the data concerning the efficiency of high-dose intravenous immunoglobulin therapy (HDIT) in the treatment of these jaundices have been increasing. A review of the literature shows that, if used as soon as possible in newborn infants over 32 weeks of gestation age, afflicted with Rh or ABO hemolytic disease, the HDIT brings about, with no undesirable side effects, a significant decrease in the ET number as well as a significant reduction in the length of phototherapy and hospitalization. The data suggesting that HDIT could increase the risk of late transfusion is open to controversy.

Az irodalom áttekintése alapján úgy tűnik, hogy szignifikánsan csökkent a vércserék száma, valamint a fénykezelés és a kórházi ápolás időtartama is; mellékhatások nélkül. Vitatható ugyanakkor – a „megmaradó” ellenanyagok okozta vörösvérsejt-pusztulás miatt kialakuló – „későbbi” anaemia kockázatának jelentősége.

Ami a kezelés „időzítését” illeti, beszámolnak **korai** IVIG kezelésről kétféle adagolással, súlyos újszülöttkori RH hemolitikus betegségben, prospektív, randomizált, kontrollált vizsgálat keretében (9).

Eur J Pediatr. 2011 Apr;170(4):461-7.

Early intravenous immunoglobulin (two-dose regimen) in the management of severe Rh hemolytic disease of newborn—a prospective randomized controlled trial.

Elalfy MS, Elbarbary NS, Abaza HW.

Department of Pediatric Hematology, Faculty of Medicine, Ain Shams University Cairo, Morbah, Egypt.

Abstract

Phototherapy is the standard treatment in moderately severe hemolytic disease of newborn (HDN), whereas exchange transfusion (ET) is the second line in progressive cases. Intravenous immunoglobulin (IVIG) has been suggested to decrease the need for ET. We aimed at assessing the efficacy of early two-dose regimens of IVIG to avoid unnecessary ET in severe Rh HDN. The study included 90 full-term neonates with Rh incompatibility unmodified by antenatal treatment and not eligible for early ET and which were randomly assigned into one of three groups: group (I), treated by conventional method; groups IIa and IIb received IVIG once at 12 h postnatal age if PT was indicated, in a dose of 0.5 and 1 g/kg, respectively. Analysis revealed 11 neonates (22%) in the conventional group and 2 (5%) in the intervention group who administered low-dose IVIG at 12 h, while none in group IIb required exchange transfusion ($p = 0.03$). Mean bilirubin levels were significantly lower during the first 96 h in the intervention group compared to the conventional group ($p < 0.0001$). Shorter duration of phototherapy (52.8 ± 12.39 h) and hospital stay (3.25 ± 0.71 days) in the IVIG group compared to conventional group (84 ± 12.12 h and 4.72 ± 0.78 days, $p < 0.0001$, respectively) were observed. We conclude that IVIG administration at 12 h was effective in the treatment of severe Rh HDN; the low-dose IVIG (0.5 g/kg) was as effective as high dose (1 g/kg) in reducing the duration of phototherapy and hospital stay, but less effective in avoiding exchange transfusion.

Az IVIG kezelés egy alkalommal, **12 óras életkorban** történt, 0,5, ill. 1,0 g/kg adagban. 90 újszülöttet – ha egyébként fénykezelés szükséges volt, „korai” vércsere viszont nem – randomizáltak 3 csoportba: (1) „konvencionális” (csak fénykezelés, 45 újszülött), (2) 0,5 g/kg IVIG kezelés (23 újszülött), (3) 1,0 g/kg IVIG kezelés (22 újszülött). A korai kezelést eredményesnek minősítették. A kétféle adag egyformán hatásos volt a fénykezelés és a kórházi ápolás tartamának rövidítése tekintetében. A vércsere elkerülésének szempontjából viszont a kezelés kevésbé volt hatékony: a „konvencionális” csoportban 11/45, a két IVIG kezeltben pedig 2/23, ill. 0/22 vércserére volt szükség.

Ezek mellett a „**pozitív**” kicsengésű közlések (1, 9, 10, 12, 26) mellett „**negatív**” jellegű – tehát a kezelés hatásosságát kétségbevonó – is található (29).

Pediatrics. 2011 Apr;127(4):680-6.

Intravenous immunoglobulin in neonates with rhesus hemolytic disease: a randomized controlled trial.

Smits-Wintjens VE et al.

Division of Neonatology, Department of Pediatrics, Leiden University Medical Center, Leiden, Netherlands.

Abstract

BACKGROUND: Despite limited data, international guidelines recommend the use of intravenous immunoglobulin (IVIg) in neonates with rhesus hemolytic disease. **OBJECTIVE:** We tested whether prophylactic use of IVIg reduces the need for exchange transfusions in neonates with rhesus hemolytic disease. **DESIGN AND SETTING:** We performed a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in neonates with rhesus hemolytic disease. After stratification for treatment with intrauterine transfusion, neonates were randomly assigned for IVIg (0.75 g/kg) or placebo (5% glucose). The primary outcome was the rate of exchange transfusions. Secondary outcomes were duration of phototherapy, maximum bilirubin levels, and the need of top-up red-cell transfusions. **RESULTS:** Eighty infants were included in the study, 53 of whom (66%) were treated with intrauterine transfusion(s). There was no difference in the rate of exchange transfusions between the IVIg and placebo groups (7 of 41 [17%] vs 6 of 39 [15%]; $P = .99$) and in the number of exchange transfusions per patient (median [range]: 0 [0-2] vs 0 [0-2]; $P = .90$) or in duration of phototherapy (4.7 [1.8] vs 5.1 [2.1] days; $P = .34$), maximum bilirubin levels (14.8 [4.7] vs 14.1 [4.9] mg/dL; $P = .52$), and proportion of neonates who required top-up red-cell transfusions (34 of 41 [83%] vs 34 of 39 [87%]; $P = .76$).

CONCLUSIONS: Prophylactic IVIg does not reduce the need for exchange transfusion or the rates of other adverse neonatal outcomes. Our findings do not support the use of IVIg in neonates with rhesus hemolytic disease.

Rh hemolitikus betegségben szenvedő újszülöttek randomizált, kettős vak, placebo-kontrollált vizsgálatában azt akarták eldönteni, hogy a prophylactikusan alkalmazott IVIG kezelés csökkenti-e a vércsere-szükségletet.

A kezelés 0,75 g/kg IVIG (41 újszülött), a placebo 5%-os glucose infúzió (39 újszülött) volt. Az IVIG infúziót a születés után 4 (négy!) órán belül megkezdtek, tartama 5-6 óra volt. A vércsere szükségességének aránya 7/41, ill. 6/39 volt, és hasonlóképpen azonos volt az egy újszülöttre eső vércserék száma is (0 - 2).

Nem volt különbség a fénykezelés tartamában, továbbá azoknak az újszülötteknek a számában sem, akik „későbbi” transzfúziót igényeltek (34/41, ill. 34/39).

Mindezek az adatok **nem** támogatják – az előbb bemutatottakkal és az American Academy of Pediatrics ajánlásával **szemben** – az IVIG prophylactikus alkalmazását Rh hemolitikus betegségben szenvedő újszülöttekben.

[Megjegyzés: a tekintélyes folyóiratban megjelent, a gondosan megtervezett, kivitelezett és értékelt vizsgálatok meggyőző eredményeit és az ezekből levont – „**negatív**” – következtetéseket bemutató közlemény állásfoglalását (számos más tényező figyelembe vételével, pl. a kórállapot incidenciájának és ebből eredően a személyes tapasztalatoknak csökkenése, a vércsere – vagy akár az IVIG kezelés lehetséges mellékhatásai, szövődményei) végül is **célszerű elfogadnunk**. –V.I.]

Az IVIG kezelés mellékhatásai, szövődményei

A mellékhatások közül figyelemre méltó a – viszonylag régi – közlés (31) a nagy adagú intravénás immunglobulin beadását követő hemolitikus anaemiáról.

Acta Paediatr Jpn. 1995 Jun;37(3):391-3.

Hemolytic anemia following high-dose intravenous immunoglobulin administration.

Tamada K, Kohga M, Masuda H, Hattori K.

Division of Pediatrics, Tachikawa Kyosai Hospital (Federation of National Public Service and Affiliated Personnel Mutual Aid Associations), Tokyo, Japan.

Abstract

We describe two cases of hemolytic anemia following high-dose intravenous human immunoglobulin administration in young females with idiopathic thrombocytopenic purpura. Inducement of hemolytic anemia by anti-A and anti-B antibodies in these cases necessitates the performance of a minor crossmatching procedure prior to immunoglobulin use to prevent the occurrence of this adverse reaction.

Két esetükben azt észlelték, hogy az ITP kezelésére alkalmazott HD-IVIG hemolitikus anaemiát okozott; kiderült, hogy a készítményben lévő anti-A és anti-B ellenanyagok miatt.

Ezért szükséges a „kis keresztpóba”: a beadandó IVIG reagáltatása a recipiens vörösvérsejtjeivel a(z in)kompatibilitás kimutatására.

Az intravénás immunglobulin kezelés fokozott erythrocyta sequestrációhoz vezethet (17).

J Autoimmun. 1999 Aug;13(1):129-35.

In vivo administration of intravenous immunoglobulin (IVIg) can lead to enhanced erythrocyte sequestration.

Kessary-Shoham H, Levy Y, Shoenfeld Y, Lorber M, Gershon H.

Department of Immunology, Rappaport Faculty of Medicine, Technion, Haifa, Israel.

Abstract

Enhanced erythrocyte sequestration is one of the very few major adverse effects of intravenous immunoglobulin (IVIg). IVIg contains high molecular weight IgG complexes (approximately 300 kDa) which, in the presence of serum, mimic immune complexes by activating complement, binding to CR1 of red blood cells (RBC) (CD35) and mediating erythrophagocytosis. Four of seven patients undergoing IVIg therapy showed significant drops in haematocrit and haemoglobin that were not due to isoantibodies in the IVIg. Prior to treatment, patients' RBC carried IgG and complement (C') 3d that were not bound as immune complexes via CR1 (CD35). The patients whose RBC bound immune complex-like moieties and showed drops in haematocrit and haemoglobin subsequent to IVIg were young adults (22-35 years); older patients (50-69 years) showed no ill effects. In the presence of complement, RBC of young patients bound IVIg complexes in vitro while those of older patients did not. It is not the absolute levels of erythrocyte-associated IgG or C'3 fragments, neither pre- nor post-therapy, which are predictive of IVIg associated decreases in haematocrit and haemoglobin levels. Patient age and RBC inability to bind the IVIg immune complex-like moieties in vitro both appear to be predictors of resistance to sequestration after in vivo treatment with IVIg.

Az IVIG nagy molekulású (kb. 300 kDa) komplexeket tartalmaz, amelyek szérumban jelenlétében immunkomplexeket „utánoznak”: aktiválják a komplementet, s ez a vörösvérsejtek CR1 (CD 35) receptorához kötődik és hemolízishez, erythrophagocytosishoz vezethet.

Hét IVIG kezelt beteg közül négyben jelentős hematokrit- és hemoglobinszintcsökkenést észleltek (ez nem volt az IVIG-ben esetlegesen jelenlévő – az előbb említett – izoantitesteknek tulajdonítható). Ez utóbbi betegek fiatal (22 - 35 éves) felnőttek voltak; vörösvérsejtjeik – az idősekével ellentétben – komplement jelenlétében, *in vitro*, kötötték az IVIG komplexeket.

Az idősebbek (50 - 67 évesek) vörösvérsejtjei viszont erre nem voltak képesek, és „hemolízis-rezisztensek” voltak. Meg kell jegyezni, hogy mindez nehézséget jelenthet(ne) az éppen IVIG-nal kezelt (kezelendő?, kezelhető?) autoimmun hemolitikus anaemia terápájában. [További érdekes,értékes részletek az eredeti Full-Text közleményben. – V .I.]

Az újszülöttkori IVIG kezelés – eseteikben fénykezelést követően alkalmazva – necrotizáló enterocolitissal társult (24).

Acta Paediatr. 2009 Jul;98(7):1214-7.

Necrotizing enterocolitis following the use of intravenous immunoglobulin for haemolytic disease of the newborn.

Navarro M, Negre S, Matoses ML, Golombek SG, Vento M.

Division of Neonatology, University Hospital La Fe, Valencia, Spain.

Abstract

AIM:

To describe a series of patients who received intravenous immunoglobulin (IVIg) for the treatment of neonatal hyperbilirubinaemia and developed necrotizing enterocolitis (NEC) shortly thereafter.

POPULATION AND RESULTS:

We describe three healthy breastfed newly born infants with isoimmunization-derived hyperbilirubinaemia refractory to phototherapy who were treated with IVIg. Shortly after the perfusion finished they developed clinical and radiological signs compatible with NEC and needed antibiotic therapy, prolonged parenteral nutrition and even surgery in one case. Other conditions such as septicaemia or coagulopathy were ruled out. Microscopic examination of the resected intestine revealed the presence of disseminated thrombi obstructing multiple minor vessels of the mesenteric circulation.

CONCLUSION:

IVIg in the newborn period should be cautiously employed and always administered under strict medical control.

Három – egyébként egészséges, anyatejjel táplált – újszülöttben az izoimmunizáció miatti hyperbilirubinaemia fénykezelése eredménytelen volt, ezért IVIG kezelésben részesültek. Röviddel az infúzió után NEC klinikai és radiológiai jelei voltak észlelhetők [részletek a Full-Text közleményben – V.I.].

Tanulság: az IVIG újszülöttkorban óvatosan (kritikával) alkalmazandó, és a kezelés szigorú orvosi felügyeletet igényel.

Szülészeti – in utero – vonatkozások

Az anyai vörösvérsejt alloimmunizáció kezelésére plazmaferezis plusz IVIG kombinált kezelés alkalmas (27).

Am J Obstet Gynecol. 2007 Feb;196(2):138.e1-6.

Combined plasmapheresis and intravenous immune globulin for the treatment of severe maternal red cell alloimmunization.

Ruma MS et al.

Department of Obstetrics and Gynecology, Division of Maternal-Fetal Medicine, University of North Carolina, Chapel Hill, NC, USA.

Abstract

OBJECTIVE: The objective of the study was to report the maternal and perinatal outcome in patients with severe red cell alloimmunization in pregnancy who were treated with immunomodulation therapy. **STUDY DESIGN:** This was a retrospective multicenter case series. Patients with a history of early second-trimester fetal loss secondary to severe maternal red cell alloimmunization or patients with markedly elevated maternal antired cell titers felt to be consistent with poor fetal outcome were offered treatment. Therapy consisted of serial plasmapheresis followed by weekly infusions of intravenous immune globulin (IVIG). Maternal titers were measured before and after plasmapheresis. **RESULTS:** Pregnant patients with either a history of a previous perinatal loss ($n = 7$) or markedly elevated maternal antibody titers ($n = 2$) were treated with combined plasmapheresis and IVIG. All 9 fetuses subsequently required intrauterine transfusions (median 4; range 3-8). All infants survived with a mean gestational age at delivery of 34 weeks (range 26-38 weeks). Maternal antired cell titers were significantly reduced after plasmapheresis ($P < .01$) and remained decreased during IVIG therapy. Serial peak middle cerebral artery velocities remained below the threshold for moderate to severe fetal anemia during therapy.

CONCLUSION: Combined immunomodulation with plasmapheresis and IVIG represents a successful approach to the treatment of severe maternal red cell alloimmunization.

Retrospektív, multicentrikus esetsorozatukban azoknak az anyáknak, akik súlyos vörösvérsejt alloimmunizáció következtében előzőleg, a korai második trimeszterben elvesztették magzatukat, ill. rossz magzati kilátásokat előrejelző, igen kifejezetten emelkedett anyai ellenanyagtiterük volt, felajánlották a kombinált kezelést: plazmaferezis-sorozat, ezt követően hetente IVIG.

A plazmaferezisek eredményeként az anyai ellenanyag titerek szignifikánsan csökkentek és alacsonyak maradtak az IVIG kezelés folyamán is.

A sorozatban vizsgált „arteria cerebri media áramlási csúcssebesség” – I. később ! – a mérsékelt, ill. súlyos foetalis anaemia küszöbértéke alatt maradt.

Mind a 9 foetus azonban később intrauterin transzfúzió(k)ra (IUT) szorult; de valamennyien a 26. - 38. gesztációs héten egészségesen jöttek világra.

Következtetés: az alkalmazott kombinált immunmoduláló kezelés hatásos volt.

Kérdés, hogy milyen az Rh hemolitikus betegség kimenetele intrauterin transzfúzióval és a nélkül kezelt esetekben (7).

Am J Obstet Gynecol. 2008 Jan;198(1):54.e1-4.

Pediatric outcome in Rhesus hemolytic disease treated with and without intrauterine transfusion.

De Boer IP et al.

Division of Neonatology, Department of Pediatrics, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands.

Abstract

OBJECTIVE: To study the short-term morbidity in Rhesus hemolytic disease of infants treated either with or without intrauterine transfusions (IUT). **STUDY DESIGN:** All term and near term infants (gestational age $\geq$ 36 weeks) with neonatal Rhesus hemolytic disease admitted to our center between January 2000-March 2005 were retrospectively included in the study. We recorded the duration of phototherapy, the need of exchange transfusions, and the need of top-up red blood cell transfusions until 6 months of age. **RESULTS:** A total of 89 infants were included, of whom 52 received at least one IUT. Duration of phototherapy in the IUT and no-IUT group was 3.8 and 5.1 days, respectively ($P = .01$). The percentage of infants requiring an exchange transfusion in the IUT group was 71% compared to 65% in the no-IUT group ($P = .64$). The percentage of infants requiring a top-up transfusion in the IUT and no-IUT group was 77% and 26.5%, respectively ($P < .01$).

CONCLUSION:

Infants with Rhesus hemolytic disease treated with IUT required less days of phototherapy and more top-up red blood cell transfusions than neonates without IUT. However, the need for exchange transfusion was similar in both groups.

A retrospektív tanulmányban szereplő 89 újszülött közül 52 részesült legalább egy IUT-ban.

Eredmények és következtetés:

Az IUT kezelt újszülöttek fénykezelésének tartama rövidebb (3,8 versus 5,1 nap) volt, de több „késői” transzfúziót igényeltek, mint a másik – IUT nélküli – csoport : 78 versus 26,5%-ban.

A vércsere-szükséglet viszont hasonló volt (71 versus 65%).

Az adatok arra utalnak, hogy az IUT kezelést követően enyhébb az újszülöttkori haemolysis (feltehetőleg a bevitt Rh negatív felnőtt vér miatt), ugyanakkor ellene mond ennek a vércserék közel azonos aránya. Ezt viszont az magyarázhatja, hogy osztályukon az „agresszív megközelítés” jegyében már korán elvégzik a vércserét: a vércserék csaknem 90%-a a születés után 12 órán belül megtörtént.

*

A korábban (27) említett módszer, a Doppler ultrahang alkalmazása a foetalis anaemia diagnosísára, viszonylag régóta ismert (20).

Ultrasound Obstet Gynecol. 1995 Jun;5(6):400-5.

Diagnosis of fetal anemia with Doppler ultrasound in the pregnancy complicated by maternal blood group immunization.

Mari G, Adrignolo A, Abuhamad AZ, Pirhonen J, Jones DC, Ludomirsky A, Copel JA. Department of Obstetrics and Gynecology, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut, USA.

Abstract

We investigated whether Doppler measurement of the fetal **Middle Cerebral Artery Peak Systolic Velocity** can be used to detect fetal anemia in pregnancies complicated by maternal blood group immunization. We first studied normal values for the middle cerebral artery peak systolic velocity in 135 fetuses (Group A), and also in 23 fetuses at risk for anemia who underwent 56 cordocenteses to assess the fetal hematocrit (Group B). A test to detect fetal anemia, based on the middle cerebral artery peak systolic velocity, was developed by using the data of the fetuses of Group A and Group B. Successively, the middle cerebral artery peak systolic velocity was prospectively determined in 16 fetuses at risk for anemia who underwent 42 cordocenteses (Group C) to assess the test developed, in a multicenter prospective fashion, by using the data of Group A and Group B. In the normal fetuses an exponential model expressed the increase of the middle cerebral artery peak systolic velocity values with advancing gestation. By using the data of the fetuses of Group A and Group B, four zones of anemia risk were identified. In Group C, none of the anemic fetuses had the middle cerebral artery peak velocity below the normal mean value, whereas all of the anemic fetuses had the peak velocity above the normal mean. The middle cerebral artery blood velocity increases with advancing gestation and is a non-invasive method of detecting anemia in pregnancies complicated by maternal blood group immunization.

Az arteria cerebri media áramlási csúcssebesség – Middle Cerebral Artery Peak Systolic Velocity, MCAPSV – a vércsoport izoimmunizált terhességekben a foetalis anaemia kimutására használható. Először a normál értékeket állapították meg 135 foetusban (A csoport), majd 23 foetusban, akik anaemia kockázatának voltak kitéve és 56 chordocentesis történt náluk a foetalis hematokrit mérésére (B csoport), ill. további 16 „hasznló” foetust vizsgáltak prospektíve (C csoport). Az MCAPSV a terhesség előrehaladtával növekszik. Az **anaemiás** foetusuk egyikében sem volt az MCAPSV a normál átlagérték alatt, más szóval: valamennyiük **MCAPSV** értéke a **normál átlagérték felett** volt. Így ez a noninvasív módszer alkalmas a vércsoport izoimmunizáció okozta foetalis anaemia kimutatására.

Meglepő módon, **emelkedett** MCAPSV volt észlelhető egy **nem anaemiás** foetusban, akinek egyébként α -thalassaemia jellege volt (13).

Obstet Gynecol Int. 2009;2009:819380.

Elevated middle cerebral artery peak systolic velocity in a nonanemic fetus with alpha-thalassemia trait.

Heyborne K.

Swedish Medical Center, Denver, CO, USA.

Abstract

Background. Elevated middle cerebral artery peak systolic velocity (MCA-PSV) has been reported in nonanemic fetuses following fetal transfusion, and has been attributed to a major population of red blood cells (RBCs) with an adult mean corpuscular volume (MCV) in the fetal circulation. Reported here is an analogous case of elevated MCA-PSV with a normal fetal hematocrit and relative fetal microcytosis due to fetal alpha-thalassemia trait. Case. Ultrasound findings concerning for early hydrops prompted measurement of MCA-PSV, which was elevated. Cordocentesis revealed fetal microcytosis with a normal hematocrit which proved to be due to fetal alpha-thalassemia trait inherited from the mother. Conclusion. This case provides another example of elevated MCA-PSV with normal hematocrit and microcytosis, here due to fetal alpha-thalassemia trait. This finding provides support for the observation that MCA-PSV may be influenced by hematological indices other than the fetal hematocrit.

Nem anaemiás foetusokban már mutattak ki – paradox módon – emelkedett MCAPSV-t foetalis transfúziót (IUT) követően, amikor is felnőtt átlagos sejtterfogat (MCV) bíró vörösvérsejtek (normo-, a foetuséhoz képest „microcyták”) jutottak be a foetus „macrocytás” vérkeringésébe.

Az ő analóg esetükben a foetus hematokritja normális volt, de az α -thalassaemia jelleg miatt relativ microcytosisa volt. Ez arra utal, hogy az MCAPSV-t a foetalis hematokriton kívül egyéb hematológiai indexek (pl: MCV) is befolyásolják. [Más megfogalmazással: ha kevés vagy kicsi a vörösvérsejt, akkor „jobb az áramlás”, emelkedik az arteria cerebri media áramlási csúcssebessége. – V.I.]

Befejezés – „kitekintés” – függelék

A súlyos újszülöttkori hemolitikus betegséget lehetséges vércsere nélkül is kezelni (23). Példaként:

Gyermekgyógyászat. 2011; 62: 153-5.

Súlyos újszülöttkori haemolytikus betegségek vércsere nélküli kezelése.

Nagy A¹, Lakatos L².

¹DEOEC Gyermekgyógyászati Intézet, Perinatalis Központ, Debrecen

²Kenézy Kórház Kft., Csecsemő- és Gyermekosztály, Debrecen

A szerzők egy rendkívül súlyos **Rh**-hemolitikus betegségben szenvedő újszülött esetével kiemelten foglalkoznak és – Jehova tanú szülőktől származó újszülöttekkel együtt – ismertetik a késői követéses utánvizsgálatok eredményeit. Részletesen az első esetről számolnak be, az utóbbiaknak pedig csak a késői sorsát érintik. Édesanyja 11. terhességéből (a graviditás alatt 1:16 és 1:32 titer-emelkedést igazolt az anti-D indirekt Coombs-teszt), született érett fiú újszülött Rh-inkompatibilitás miatt nyert felvételt a Neonatológiai Intenzív Osztályra. Icterusa 10 óras korában jelentkezett, mérsékelt fokú anémia kíséretében. A köldökzsinórvérben a direkt Coombs-teszt erősen pozitív (+++++) volt. Szájon át **D-penicillamine** (300 mg/kg naponta 4 részre osztva, 5 napon át) terápia indult, fototerápia és intravénás foladékpótlás mellett. Konzervatív kezeléssel sikerült a vércserét elkerülni, bár a korai (5-9. napos korban észlelt) jelentős anémia miatt egyszer transzfúzió vált szükségessé.

A szerzők ismertetik az esetet és kitérnek a kombinált terápia hatásmechanizmusára. Az újszülött egészségesen került hazaadásra és ellenőrzése során is az egészséges mérföldköveknek megfelelően fejlődött; audiometriás vizsgálatok szerint, halláskárosodást nem szenvedett.

Az eddigiekben az IVIG kezelést (+/- fénykezelés, +/- vércsere) tárgyaltuk. Egyéb terápiás lehetőség(ek) is szóba jöhet(nek).

A bemutatott esetben – súlyos Rh izoimmunizáció, hyperbilirubinaemia miatt – fénykezelés mellett D-penicillamin (*) (300 mg/kg/die 5 napon át) kezelést alkalmaztak; sikerült a vércserét elkerülni. A kezelés eredményesnek bizonyult, mindössze egyszer kellett az újszülöttet anaemia miatt transzfúzióban részesíteni.

(*) dimetilcisztein, a penicillin metabolitja, kelátképző anyag; [az itteni hatásmechanizmusa nem kellően tisztázott; forgalmazása, alkalmazási lehetősége kérdéses. – V.I.]

*

A kézirat összeállítása és az irodalom lezárása (2012 szeptember) után jelent meg több fontos publikáció, köztük pl. a már gyógyszeripari vonatkozásokat is tárgyaló közlemény az IgG Fc régiójához kötődő oligoszacharidák, a glikoziláció, a glikánképződés (IgG-Fc N-glycans) jelentőségéről az ellenanyag készítmények optimalizálása érdekében. Az emberihez hasonló N-glikán struktúrákat sikerült már nem-emlős gazdáknak is (pl. élesztő-, növényi sejtek) előállítani.

Loos A, Steinkellner H.

IgG-Fc glycoengineering in non-mammalian expression hosts.

Arch Biochem Biophys. 2012 Oct 15; 526(2): 167-73.

Hasonlóan figyelemre méltó (főleg a rezidensek számára, mivel Resident e-Bulletin Teaching Topics – erről nem mindenki tud ! – jelleggel publikálták) az IVIG legfrissebb, minden részletre kiterjedő összefoglalója:

Gelfand EW.

Mechanisms of Disease: Intravenous Immunoglobulin in Autoimmune and Inflammatory Diseases.

N Engl J Med 2012; 367: 2015-25

[Nálam Full-Text elérhető – V.I.]

Ezekén kívül: kritikai szempontból jelentős a 88 újszülött kórtörténetének retrospektív áttekintése a hatékonyság és a mellékhatások tekintetében.

Corvaglia L et al.

Intravenous immunoglobulin to treat neonatal alloimmune haemolytic disease.

J Matern Fetal Neonatal Med. 2012 Dec; 25(12): 2782-5.

Figyelmet érdemel továbbá egy, továbbképzés szempontjából lényeges – 2009-ből származó, de alapvető megállapításainak többségét tekintve ma is érvényes – „hazai prezentáció”, amely (Steiner LA és mtsai [Pediatrics. 2007 Jul;120 (1): 27-32] közleményére hivatkozva) a fő téma keretében az újszülöttkori hyperbilirubinaemiát, a vércserét tárgyalja és ennek során említi az IVIG alkalmazását:

Bartyik Katalin.

Transfusio gyermekgyógyászati vonatkozásai.

SZTE ÁOK Transzfuziológiai Tanszék honlap / előadások 48.sz.

<http://www.klinikaikozpont.u-szeged.hu/transf/>

*

Összeállította: Dr.Virág István