

Andreja Aleš Rigler¹

Intravenski imunoglobulini

PREDSTAVITEV

Imunoglobulini (Ig) so del imunskega sistema in sodelujejo pri interakcijah antigena z različnimi celičnimi ter humoralnimi mehanizmi. Spremenljivi del imunoglobulinske molekule (angl. *fragment, antigen binding*, Fab) se povezuje z antigeni (aferentni del), konstantni del imunoglobulinske molekule (angl. *fragment, crystallizable*, Fc) pa se povezuje s komplementom, s topnimi receptorji ter z receptorji na površini imunskih celic in, če se veže na receptor na limfocitu B, signalizira spremembe v njem (eferentni del).

Preparate polispecifičnih Ig pridobimo iz plazme več tisoč zdravih dajalcev. Na ta način dobimo raznovrstna protitelesa, specifična za različne antigene. Procese frakcioniranja človeške plazme z uporabo hladnega etanola so razvili Edwin Cohn in sodelavci na Harvardski univerzi, da bi pridobili albumin za zdravljenje šokovnih stanj med drugo svetovno vojno. Frakcije beljakovin, ki so se obarile pri manjših koncentracijah etanola, so analizirali dalje in dobili frakcije fibrinogena ter frakcije γ -globulinov, protrombina, lipoproteinov in drugih proteinov. Oncley in sodelavci so kasneje pridobili čistejše frakcije Ig, ki so jih pričeli uporabljati za zdravljenje ter preprečevanje hepatitisa, rdečk in poliomielitisa. Po letu 1950 so jih pričeli uporabljati za zdravljenje primarnih imunskih pomanjkljivosti. Ker so se pri intravenskem dajanju Ig pojavljale takojšnje vazomotorne reakcije, so jih pričeli dajati pod kožo (subkutano) in v mišico (intramuskularno). Po štiridesetih letih raziskav in izboljšav, predvsem pri pridobivanju čistejše ter obstojnejše mešanice, so nastali preparati Ig, ki so varni za intravensko uporabo. Preparate Ig, ki se dajejo intravensko, po vsem svetu imenujejo intravenski imunoglobulini (IVIg), čeprav je pravilen farmakološki (industrijski) izraz IGIV. Poleg zdravljenja primarnih in sekundarnih imunskih pomanjkljivosti jih danes uporabljamo za zdravljenje številnih avtoimunskih ter vnetnih bolezni. Pri nekaterih boleznih je zdravljenje z IVIg uradno dovoljeno, nekatere, med drugim večina nefroloških avtoimunskih bolezni, pa uradne indikacije za zdravljenje z IVIg nimajo, a jih uporabljamo v primeru odpornosti na zdravljenje z ustaljenimi zdravili (1).

PRIDOBIVANJE IN SESTAVA

Frakcijo, ki vsebuje IVIg, pridobimo s hladno alkoholno frakcionacijo iz plazme več tisočih dajalcev. Ta frakcija se nato obdeluje s precipitacijskimi metodami in ionsko izmenjalno kromatografijo. S tem se odstrani preostale beljakovine, ne pa IgG. Kasneje se preparati IVIg obdelajo z različnimi metodami (izpostavljenost različnemu pH, alkoholom, detergentom, visokim temperaturam, nanofiltraciji), da se odstranijo potencialno prisotni patogeni (1).

Preparati Ig vsebujejo več kot 95 % polivalentnih IgG in se med seboj razlikujejo v sestavi stabilizatorjev, ki so ponavadi sladkorji, včasih pa aminokisljine. Preparati se med seboj razlikujejo tudi v vsebnosti natrija. Pri določeni vrsti bolnikov je sestava preparatov IVIg pomembna. Če preparat vsebuje glukozo ali saharozo, lahko ta vpliva na raven krvnega sladkorja pri bolnikih s sladkorno boleznijo. Saharozna lahko povzroči osmotsko nefropatijo, zato preparate IVIg, ki jo vsebujejo, ne uporabljamo za zdravljenje pri bolnikih z obstoječo ledvično okvaro. Pri bolnikih s popolnim pomanjkanjem IgA in tistih, ki imajo prisotna protitelesa anti-IgA, uporabljamo preparate z zelo majhno vsebnostjo IgA (2, 3).

¹ Dr. Andreja Aleš Rigler, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna Klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; andreja.ales1@gmail.com

Preparati IVIg, ki so pridobljeni iz plazme dajalcev z visokim titrom specifičnih protiteles proti določenemu patogenu ali iz plazme hiperimuniziranih dajalcev, se imenujejo hiperimuni IVIg in služijo kot pasivna imunizacija proti določenemu patogenu. Izdelani so že preparati hiperimunih globulinov za hepatitis B, virus citomegalije (angl. *cytomegalovirus*, CMV), virus noric (angl. *varicella zoster virus*, VZV), steklino, tetanus in botulinski toksin (1).

NAČIN DELOVANJA

Pri bolnikih s primarno imunsko pomanjkljivostjo so učinek rednega nadomeščanja Ig sprva pripisovali nadomeščanju specifičnih protiteles, ki jih ti bolniki niso imeli, predvsem proti bakterijam s kapsulo npr. *Streptococcus pneumoniae* ali *Haemophilus influenzae*. Kasneje so ugotovili, da ugoden učinek IVIg ni omejen samo na nadomeščanje manjkajočih Ig, ampak da imajo IVIg še dodaten imunološki učinek. Prvič se je to izkazalo, ko so IVIg uporabili pri bolniku s primarno imunsko pomanjkljivostjo, ki je zbolel za avtoimunsko trombocitopenijo (4). Ob rednem nadomeščanju IVIg se je vrednost trombocitov vrnila na normalno raven. Po tem so IVIg zaradi njihovih imunomodulatornih in protivnetnih učinkov pričeli uporabljati za zdravljenje avtoimunskih bolezni različne etiopatogeneze. Iz tega je možno sklepati, da je način delovanja IVIg zelo širok, a ga še vedno ne poznamo povsem natančno. IVIg se vpletajo v različne mehanizme naravne in pridobljene odpornosti.

Več raziskav je preučevalo način delovanja pri Kawasakijski bolezni (vaskulitisu srednje velikih žil pri otrocih), kjer je učinek zdravljenja z IVIg dramatičen, saj že po enem odmerku IVIg telesna temperatura in vnetni parametri upadejo. Ugotovili so, da je vzrok za to zmanjšano nastajanje provnetnih citokinov, kot so dejavnik tumorske nekroze α (angl. *tumor necrosis factor α* , TNF- α), interlevkin 1 α in interlevkin 6, zmanjšano nastajanje adhezijskih molekul ter kemokinov in nevtralizacija superantigenov (5).

Učinki IVIg trajajo dalj časa, kot je njihov razpolovni čas, tako da njihovo delovanje ni usmerjeno le neposredno proti patogenim protitelesom. IVIg imajo tako protivnetne kot provnetne učinke, odvisno s katerimi beljakovinami oz. receptorji se vežejo (6). Tako ima vezava regije Fc IgG s komponento komplementa C1q ali z aktivirajočim receptorjem Fc γ predvsem na celicah, ki sodelujejo pri naravni odpornosti (dendritične celice, monociti, makrofagi), provnetne učinke, vezava z zaviralnim receptorjem Fc γ RIIB in specifičnim neintegrinom, ki se povezuje z znotrajceličnimi adhezijskimi molekulami (angl. *specific intracellular adhesion molecule-grabbing nonintegrin*, SIGN-R1) pa protivnetne učinke. Provnetni učinki so pretežno izraziti, kadar dajemo IVIg v nizkih odmerkih, protivnetni učinki pa pri večjih odmerkih IVIg (7, 8).

Način delovanja je odvisen od tega ali se veže na efektorske beljakovine oz. receptorje regija Fab ali regija Fc ali obe, vezani na Ig molekuli. Sprva so večji učinek pripisovali vezavi regije Fab. IVIg vsebujejo antiidiotipska protitelesa, ki se vežejo na limfocite B, ki izražajo te idiotipe, in tako zmanjšajo ali uničijo avtoreaktivne klone. Vežejo se tudi na idiotipe krožečih (avto) protiteles, npr. na protitelesa, usmerjena proti citoplazmi nevtrofilcev (angl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibody*, ANCA), protitelesa, anti-DNA, specifična protitelesa proti poglavitnemu kompleksu tkivne skladnosti (angl. *human leukocyte antigen*, HLA) in jih s tem nevtralizirajo (9).

Kasnejše raziskave so pokazale, da je učinek IVIg bolj povezan z vezavo regije Fc IgG na različne receptorje, ligande in beljakovine. Med njimi najpomembnejši so vezava regije Fc s komplementom, neonatalnim receptorjem za konstantni del imunoglobulinske molekule (*neonatal receptor for crystallizable fragment*, FcRn) in zaviralnimi receptorji za Fc IgG, predvsem na makrofagih (9):

- Z vezavo komplementa na regijo Fc IgG se zmanjša odlaganje komplementa na mestu vnetja.
- IVIg povečajo očistek patogenih protiteles z vezavo na FcRn. FcRn so v največjem številu prisotni na žilnem endoteliju, pa tudi v mišicah in v koži. Patogeni IgG se vežejo na proste FcRn v lizosomih in so tako zaščiteni pred razgradnjo. Če pa se na FcRn v endosomih, namesto patogenih IgG, vežejo IVIg, je razgradnja patogenih avtoimunskih IgG večja.
- IVIg zmanjšajo fagocitozo makrofagov z vezavo na zaviralne receptorje na makrofagih.

Zadnje raziskave kažejo na pomen glikozilacije IgG, predvsem manjšega dela regije Fc IgG, ki je bogat s sialoglikani. Na modelu revmatoidnega artritisa na miših so dokazali, da IVIg brez regije, bogate s sialoglikani, nimajo protivnetnega učinka. Ig s to regijo je v terapevtski mešanici IVIg samo 1 do 3 %, kar lahko ponovno pojasni potrebo večjega odmerka IVIg pri avtoimunskih boleznih. Pomen regije na IVIg, ki je bogata s sialoglikani, so preučevale različne raziskave, ki so si nasprotujoče. Iz tega sklepajo, da je način delovanja in učinek IVIg različen pri različnih avtoimunskih boleznih (10).

Zanimivo je, da glukokortikoidi povečajo učinek IVIg, saj zmanjšajo izražanje mitohondrijske RNA (mtRNA) za FcRn in s tem še dodatno povečajo očistek patogenetskih protiteles. IVIg pa zmanjšajo odpornost na glukokortikoide. Z zmanjšano količino citokinov se poveča aktivnost aktivirajočega receptorja za glukokortikoide. Tako je pri večini avtoimunskih bolezni smiselna sočasna uporaba glukokortikoidov in IVIg v visokem odmerku (9).

FARMAKOKINETIKA

Način dajanja, biološka uporabnost in odmerjanje

Biološka dostopnost pri intravenskem dajanju Ig je 100 %. Presnova IgG je odvisna od serumske ravni IgG. Če je ta večja, je presnova IVIg hitrejša. Hitrost presnove IVIg je različna pri različnih boleznih. Povprečni razpolovni čas pri bolnikih s kronično limfocitno levkemijo, ki so jim dajali IVIg v odmerku 400 mg/kg vsake tri tedne, je bil 39,1 dni. Pri bolnikih s primarno imunsko pomanjkljivostjo in pri zdravih prostovoljcih pa je razpolovni čas znašal tri do štiri tedne. Pri bolnikih z avtoimunskimi boleznimi, ki prejema ponavljajoče odmerke IVIg, raziskave, ki bi opredelile farmakokinetiko, niso bile opravljene. (11, 12).

Ig se lahko daje pod kožo (subkutano) ali v žilo (intravensko). Podkožno se daje Ig predvsem pri bolnikih s primarno imunsko pomanjkljivostjo v manjših odmerkih (100 mg/kg telesne teže) v različnih časovnih intervalih in se tako praktično nenehno vzdržuje primerne koncentracije IgG. Podkožno se Ig lahko dajejo tudi v domačem okolju. Interval dajanja se določi z merjenjem IgG v serumu ter glede na pojavljanje akutnih okužb pri teh bolnikih.

Pri avtoimunskih boleznih, vključno z nefrološkimi boleznimi, in pri vnetnih boleznih, se Ig dajejo v žilo. Odmerek je štiri- do petkrat večji kot pri bolnikih s primarno imunsko pomanjkljivostjo in znaša 2 g/kg telesne teže v enem, dveh ali petih odmerkih (v zadnjem primeru to pomeni 400 mg/kg telesne teže/dan zaporedoma pet dni). Odvisno od klinične slike avtoimunske bolezni, se odmerek ponovi v mesečnih intervalih. Učinek IVIg se pri avtoimunskih boleznih ocenjuje glede na klinično sliko in ne z merjenjem koncentracije IgG v serumu.

Nosečnost in dojenje

V literaturi je več opisov primerov varne uporabe IVIg med nosečnostjo. IVIg so uporabili predvsem pri bolnicah s kroničnimi avtoimunskimi boleznimi, kot so sistemski lupus eritematozus (SLE), granulomatoza s poliangiitisom (GPA) in navadni pemfigus. Bolnice s SLE v umirjeni fazi bolezni, ki so zanosile, in dobivale IVIg namesto glukokortikoidov in aspirina, so imele v večjem odstotku obvladano bolezen ter so pogosteje rodile zdravega otroka (13, 14). Opisani so primeri bolnic z novoodkritim vaskulitisom med nosečnostjo, ki so ga zdravili z IVIg in tako dosegli remisijo bolezni ter rojstvo zdravega otroka (41, 42).

Glede na smernice Britanskega društva za revmatologijo je uporaba IVIg varna med nosečnostjo in med dojenjem ter ne škodi plodu (15).

NEŽELENI UČINKI

Neželeni učinki se pojavijo pri 20 % bolnikov, ki prejmejo IVIg. Večina teh učinkov je blagih in prehodnih. Pri 2–6 % bolnikov pa so ti hudi in ogrožujoči. Mednje spadajo trombotični, ledvični, hematološki ter nevrološki zapleti in anafilaktične reakcije. Neželene učinke lahko delimo glede na čas nastanka

in glede na to, katere organe prizadenejo. Neželeni učinki, ki se pojavijo med infuzijo IVIg so lahko reakcije, povezane s hitrostjo infuzije (mrzlica, mišična bolečina, nelagodje v prsnem košu), anafilaktična reakcija (povzročena z protitelesi IgE), glavobol in reakcije, povezane s sočasno okužbo.

Reakcije, povezane s hitrostjo infuzije, so t. i. flogistične (vnetne) reakcije in anafilaktoidne reakcije. Simptomi flogistične reakcije so mrzlica, vročina, mialgije, slabost, bruhanje, oslabelost in glavobol. Ti nastanejo zaradi reakcije med IgG in antigeni (avtoprotitelesi in neoantigeni), ki so prisotni pri bolniku. V primeru okužbe bolnika, je zato pred aplikacijo IVIg smiselno zdravljenje z antibiotiki. Simptomi anafilaktoidne reakcije so rdečica, tahikardija, prsna bolečina, dispnea, tahipnea, bolečina v spodnjem delu hrbta, slabost, bruhanje in nenadna anksioznost. Za razliko od prave anafilaktične reakcije se pojavi arterijska hipertenzija in ne hipotenzija. Običajno težave nastanejo med dajanjem infuzije IVIg in ne takoj po začetku dajanja. Ta tip reakcije ni povzročen z protitelesi IgE. Ponavadi se simptomi umirijo po upočasnitvi infuzije IVIg. Hkrati z rdečico se lahko občasnoma pojavi tudi urtikarija. Točen mehanizem njenega nastanka ni znan, lahko je povezan z obstojem kininov, imunskih kompleksov in drugih beljakovin v mešanici IVIg (16).

Prava anafilaktična reakcija nastane pri bolnikih, ki imajo v telesu predhodno nastala protitelesa IgE ali IgG, usmerjena proti IgA v preparatu IVIg. Ta protitelesa imajo bolniki z delnim B-celičnim imunskim pomanjkanjem, ki so še sposobni tvorjenja protiteles in imajo sočasno praktično nezaznavne ravni IgA v krvi. Teh bolnikov je zelo malo, običajno pri njih reakcijo izzovejo tudi drugi krvni pripravki. Pri bolnikih, ki imajo le malo zmanjšano raven IgA, IVIg ponavadi lahko apliciramo, le hitrost infuzije na začetku mora biti zelo majhna (0,001 ml/kg telesne teže). Pred infuzijo IVIg tem bolnikom apliciramo antihistaminike in glukokortikoide.

Pozni neželeni učinki se pojavijo nekaj ur do dni po infuziji IVIg in vključujejo trombembolične dogodke (globoka venska tromboza, miokardni infarkt, prehodni ishemični napad (angl. *transient ischemic attack*, TIA) in možganska kap), glavobol (migrena/aseptični meningitis), akutno ledvično odpoved ter hemolizo. Nekateri, predvsem trombotični dogodki, se lahko pojavijo tudi med samo infuzijo.

IVIg povečajo viskoznost seruma za 0,5 enot cP, kar je posebej pomembno pri bolnikih s hipergamaglobulinemijo, hiperholesterolemijo ali krioglobulinemijo, saj je pri teh viskoznost seruma že v osnovi večja. K temu prispeva tudi hipovolemija. Povečana viskoznost krvi lahko privede do trombotičnih in ishemičnih dogodkov, kot so venske tromboze, možganska kap ali miokardni infarkt.

Trombembolični dogodki se večkrat pojavijo po aplikaciji velikega odmerka IVIg (> 1g/kg telesne teže) in kadar se IVIg dajejo v hitri infuziji. Ostali dejavniki tveganja za trombembolične dogodke po IVIg so vsi znani kardiovaskularni dejavniki tveganja in dejavniki tveganja za globoko vensko trombozo (18).

Infuzija IVIg lahko sproži glavobol ali migrenski napad, predvsem pri bolnikih z znano migreno. Migrenski glavobol lahko preprečimo s propranololom. Pri bolnikih z migreno je ravno tako večje tveganje za nastanek aseptičnega meningitisa, ki se sicer lahko pojavi pri kateremkoli bolniku. Nastanek aseptičnega meningitisa ni odvisen od hitrosti infuzije IVIg, od osnovne bolezni ali različnih pripravkov IVIg. Preventivna terapija z glukokortikodi ne pomaga. Aseptični meningitis po zdravljenju z nesteroidnimi antirevmatikami ali aspirinom navadno mine v 72 urah, dodatna diagnostika običajno ni potrebna (3, 16, 17).

Akutna ledvična okvara, ki je lahko simptomatska, ali se kaže samo s porastom serumskega kreatinina, se pojavi pri manj kot 1 % aplikacij IVIg. Pojavi se ob uporabi preparatov IVIg, ki kot stabilizator vsebujejo saharozo. Saharosa se v tubulnih celicah reabsorbira, ob tem celice nabreknejo in povzročijo zaporo ledvičnih tubulov. Ledvična okvara po infuziji IVIg lahko nastane tudi zaradi večje viskoznosti krvi in odlaganja imunskih kompleksov. Huda akutna hemoliza, ki je lahko posledica infuzije IVIg, lahko povzroči hemoglobinurijo in ledvično odpoved (19–22).

Hematološki zapleti po infuziji IVIg so lahko po Coombsu pozitivna hemolitična anemija, ki nastane zaradi protiteles proti eritrocitom v mešanici IVIg, znotrajžilna hemolitična anemija, ki nastane po velikih odmerkih IVIg (pogosteje pri bolnikih, ki imajo krvno skupino A ali B in pri tistih z visokimi parametri vnetja) ter nevtropenija, ki nastane zaradi aktivacije nevtrofilcev in adhezijskih molekul z IVIg,

kar povzroči agregacijo nevtrofilcev. Nevtropenija je lahko tudi posledica anti-nevtrofilnih protiteles v mešanici IVIg (23, 24).

Aktivacija nevtrofilcev s protitelesi v mešanici IVIg lahko povzroči tudi prehodno dispnejo oz. akutno okvaro pljuč povezano s transfuzijo (angl. *transfusion-related acute lung injury*, TRALI) (17).

Preparati IVIg so očiščeni vseh znanih patogenih povzročiteljev bolezni, vendar verjetno obstajajo še nam neznan mikroorganizmi, predvsem prioni, ki so morda, kljub vsem metodam čiščenja, še vedno prisotni v preparatih. Zato je potrebno bolnike, ki so prejeli IVIg, spremljati in zapisati serijsko številko preparata, ki so ga prejeli (25).

IVIg zmanjšajo učinek cepljenja, zato je cepljenje potrebno izvesti nekaj mesecev po prejeti infuziji IVIg (17).

V literaturi je opis nastanka krioglobulinemičnega vaskulitisa po IVIg. Odum in sodelavci so opisali primer bolnice z Guillain-Barréjevim sindromom, ki je v sklopu zdravljenja prejela IVIg v velikem odmerku. Dva dni po infuziji so se pojavile petehije in ledvična okvara s proteinurijo ter eritrociturijo. Odkrili so krioglobulinemični vaskulitis, ki pa ni povzročal prvotno ugotovljene nevrološke bolezni. Bolnica je imela sočasno diagnosticiran limfom s prisotnostjo monoklonskega zobca IgM. Avtorji odsvetujejo uporabo IVIg pri bolnikih, ki imajo prisoten monoklonski zobec IgM (26).

INDIKACIJE ZA UPORABO V NEFROLOGIJI

Lupusni nefritis

V literaturi so prvi opisi zdravljenja lupusnega nefritisa z IVIg iz 80. let prejšnjega stoletja. IVIg so predvsem uporabljali za zdravljenje lupusnega nefritisa, ki je odporen na običajno zdravljenje. Največkrat je na zdravljenje z metilprednizonom in ciklofosfamidom odporen membranoproliferativni glomerulonefritis v sklopu SLE, ki se kaže z nefrotsko-nefritičnim sindromom (27, 28). Ugoden učinek IVIg pri zdravljenju membranskega ali membranoproliferativnega glomerulonefritisa v sklopu SLE so opisali Levy in sodelavci (29). Sedem bolnikov je prejelo IVIg v visokem odmerku v 2–6 ciklikih, pri vseh je prišlo do upada proteinurije od 14 dni do šestih mesecev po končani terapiji. Lin in sodelavci so dokazali tudi zmanjšanje imunskih depozitov v biopsijskih vzorcih ledvic pri otrocih z lupusnim nefritsom, ki so jih zdravili z IVIg (30). Francioni je po zdravljenju z IVIg ugotovil upad proteinurije in povečanje očistka kreatinina pri petih bolnikih z lupusnim nefritsom tretjega ter četrtega razreda po klasifikaciji Svetovne zdravstvene organizacije, kjer ni bilo uspeha po običajnem zdravljenju (31). Opisan je primer zdravljenja SLE z IVIg pri bolnici s sočasno sepso (32). Welcker in Helmke sta zdravila bolnike z lupusnim nefritsom z imunoadsorpcijo in 30 g IVIg v treh odmerkih. Pri bolnikih, ki niso bili dializno odvisni, je prišlo do izboljšanja funkcije in urinskih sprememb, pri bolnikih, ki so potrebovali dializno zdravljenje pa uspeha zdravljenja z IVIg ni bilo (33). Boletis in sodelavci so ugotovili, da so IVIg v odmerku 0,4 g/kg telesne teže mesečno enako učinkoviti kot ciklofosfamid 1 g/m² v vzdrževalnem obdobju zdravljenja lupusnega nefritisa (34).

V zadnjem desetletju je zdravljenje SLE napredovalo. Napravljene so bile številne raziskave, ki so ugotovile uspešnost mikofenolata ter rituksimaba pri zdravljenju SLE (35, 36). Pomen IVIg pri zdravljenju SLE se je tako nekoliko zmanjšal.

Na Kliničnem oddelku za nefrologijo Univezitetnega kliničnega centra (UKC) Ljubljana, IVIg v visokih odmerkih pri zdravljenju lupusnega glomerulonefritisa uporabljamo takrat, ko ostala terapija odpove ali če je sočasno prisotna okužba. IVIg v majhnih odmerkih 100 mg/kg telesne teže uporabljamo za nadomeščanje Ig po zdravljenju s plazmaferezo.

Mikroskopski poliangiitis in granulomatoza s poliangiitisom

Največ podatkov glede zdravljenja mikroskopskega poliangiitisa (MPA) in granulomatoze s poliangiitisom (GPA) je bilo v literaturi objavljeno v 90. letih. Številne raziskave so dokazale remisijo vaskulitisa malih žil po zdravljenju z IVIg. IVIg so uporabili kot primarno indukcijsko zdravljenje, vendar ne pri bolnikih z ogrožujočo obliko bolezni. IVIg so največkrat uporabljali za zdravljenje MPA in GPA, ki sta bila odporna na zdravljenje z ustaljeno terapijo (poglavje Ciklofosfamid) (37–39).

Samo ena raziskava od vseh do sedaj je bila randomizirana in kontrolirana. Raziskovali so učinkovitost enega samega odmerka IVIg 2 g/kg telesne teže pri predhodno zdravljenih bolnikih z ustaljeno terapijo, ki so imeli še vedno aktivno bolezen. Po treh mesecih je 14 od 17 bolnikov v skupini, ki so prejeli IVIg, doseglo remisijo bolezni. V kontrolni (placebo) skupini je remisijo bolezni doseglo le šest od 17 bolnikov (vrednost p razlike med skupinama je bila 0,035). Zanimivo je, da po IVIg niso ugotovili večjega upada ANCA kot pri kontrolni skupini, kar se ujema s spoznanji, da titer ANCA protiteles ne korelira vedno s klinično sliko (40).

IVIg so uporabili kot indukcijsko zdravljenje GPA pri bolnicah, ki sta zboleli v prvem trimesečju in 30. tednu nosečnosti in dosegli remisijo bolezni ter rojstvo zdravega otroka (41, 42).

Martinez in sodelavci so s prospektivno nerandomizirano raziskavo ocenili učinkovitost ter varnost uporabe IVIg (0,5 g/kg telesne/dan, štiri dni zapored, enkrat mesečno, skupaj šest mesecev), ki so jih dajali za zdravljenje relapsa vaskulitisa malih žil, ki se je pojavil med vzdrževalnim zdravljenjem ali po ukinitvi le-tega. Od 21 bolnikov jih je 13 doseglo popolno remisijo devet mesecev po začetku zdravljenja. Po enem letu je v popolni remisiji brez dodatnega imunosupresijskega zdravljenja ostalo osem bolnikov (43).

Na Kliničnem oddelku za nefrologijo UKC Ljubljana uporabljamo IVIg za zdravljenje izoliranega glomerulonefritisa v sklopu MPA in GPA ali za zdravljenje sistemskega MPA in GPA največkrat takrat, kadar je prisotna sočasna okužba, zaradi česar je dodatno imunosupresijsko zdravljenje tvegano. Uporabljamo odmerke 0,4 g/kg telesne teže dnevno, pet dni zapored, kar je skupno 2 g/kg telesne teže. Ob tem vaskulitis zamejimo in ugodno vplivamo na zdravljenje okužbe. Kasneje lahko nadaljujemo z ustaljenim imunosupresijskim zdravljenjem. IVIg uporabljamo tudi pri MPA in GPA, ki sta odporna na zdravljenje, vendar jih v zadnjem času zamenjuje rituksimab.

IgA nefropatija in IgA vaskulitis (Henoch-Schönlein purpura)

Rostoker in sodelavci so z IVIg zdravili 11 bolnikov s hudo potekajočo IgA nefropatijo in IgA vaskulitisom. Prejeli so IVIg v odmerku 2 g/kg telesne teže razdeljeno v odmerke na tri dni tri zaporedne mesece, kasneje so še šest mesecev dvakrat mesečno prejeli Ig intramuskularno. Po zdravljenju se je izboljšal urinski sediment in upočasnilo se je napredovanje ledvične okvare. Ugotavljali so upad depozitov IgA in C3 v biopsijskem vzorcu (44). Kasneje so bili opisani trije primeri napredovalega IgA vaskulitisa s prizadetostjo ledvic, pri katerih IVIg niso bili uspešni, prišlo je celo do poslabšanja ledvičnega delovanja (45). Zato pri teh dveh boleznih pri nas rutinska uporaba IVIg ni uveljavljena.

Membranska nefropatija

V 90. letih je bilo napravljeno kar nekaj raziskav, ki so opredeljevale uspešnost zdravljenja membranske nefropatije z IVIg (46).

Palla in sodelavci so zdravili devet bolnikov z membranskim glomerulonefritisom ter posledičnim nefrotskim sindromom z IVIg 1,2 g/kg telesne teže trikrat v tritedenskih razmakih, nato pa v odmerku 0,4 g/kg telesne teže na tri tedne skupno 10 mesecev. Remisijo bolezni je doseglo vseh pet bolnikov, ki so imeli normalno ledvično delovanje (štirje bolniki so dosegli popolno remisijo), v skupini z okvarjenim ledvičnim delovanjem je eden od štirih bolnikov dosegel popolno remisijo, dva delno, pri enem bolniku pa ni bilo učinka. Pri tistih, kjer so bili IVIg klinično učinkoviti, je bilo to zaznati tudi v biopsijskem vzorcu ledvice (manj imunskih depozitov) (47).

Yokoyama in sodelavci so zdravili 30 bolnikov z IVIg v odmerku 0,6 do 0,9 g/kg telesne teže v enkratnem ali treh odmerkih. Po pol leta je prišlo do popolne remisije pri 13 bolnikih, do delne remisije pri 11 bolnikih, pri treh bolnikih ni bilo učinka, trije bolniki pa so imeli končno ledvično odpoved. Ugotovili so, da je prej prišlo do remisije pri tistih bolnikih, ki so imeli v biopsijskem vzorcu ledvice homogene membranske depozite, kot pri tistih, ki so imeli heterogene membranske depozite (48). Na Kliničnem oddelku za nefrologijo UKC Ljubljana za zdravljenje membranske nefropatije rutinsko ne uporabljamo IVIg, saj so dokazi za uporabo drugih režimov zdravljenja (poglavje Ciklofosamid, poglavje Rituksimab in poglavje Zaviralci kalcinevrina) prepričljivejši.

Ostale glomerulopatije in glomerulonefritisi

Opisani so le posamezni primeri in manjše serije zdravljenja glomerulonefritisa z minimalnimi spremembami (11 bolnikov, od tega jih je sedem doseglo popolno remisijo), fokalne segmentne glomeruloskleroze in membranoproliferativnega glomerulonefritisa (15 bolnikov, od tega jih je deset doseglo popolno ali delno remisijo) z IVIg v nizkem odmerku (49).

Presaditev ledvice in intravenski imunoglobulini

Pri presaditvi ledvice IVIg največkrat uporabljamo za preprečevanje in zdravljenje s protitelesi povzročene akutne zavrnitve. V ZDA IVIg uporabljajo za zmanjševanje titrov anti-HLA protiteles visoko senzibiliziranih prejemnikov pred presaditvijo. IVIg vsebujejo protitelesa več tisočih darovalcev in tako vsebujejo protitelesa proti številnim potencialnim povzročiteljem infekcij pri bolnikih s presajenim organom (ledvico). IVIg tako pri teh bolnikih predstavljajo pasivno imunizacijo pri zdravljenju okužb s CMV, Epstein-Barr virusom (EBV) in parvovirusom B19 (50).

Zdravljenje akutne celične zavrnitve presajene ledvice

Akutno celično zavrnitev presajene ledvice zdravimo s pulzom glukokortikoidov, tubulointersticijsko zavrnitev hujše stopnje ter žilno zavrnitev pa dodatno z anti-timocitnim globulinom (ATG), ki povzroči deplecijo limfocitov T. Nekateri bolniki z akutno celično zavrnitvijo imajo sočasno okužbo ali veliko tveganje za nastanek okužb in drugih smrtnih zapletov po zdravljenju z ATG. Nekateri bolniki prejmejo ATG kot indukcijo ob presaditvi ledvice. V takih primerih je zdravljenje z ATG tvegano. IVIg imajo varovalni učinek pred okužbami in sočasno tudi zmanjšajo T-celično imunost. Bolnikom z akutno celično zavrnitvijo, ki ne odgovorijo na zdravljenje z glukokortikoidi in je pri njih zdravljenje z ATG potencialno združeno z zapleti, na Kliničnem oddelku za nefrologijo UKC Ljubljana, apliciramo IVIg v visokem odmerku 0,4 g/kg telesne teže, pet dni zapored. Običajno s tem dosežemo stabilizacijo delovanja presadka vsaj za nekaj mesecev.

Zdravljenje akutne s protitelesi povzročene zavrnitve presajene ledvice

Akutna s protitelesi povzročena zavrnitvena reakcija je povezana z nastankom specifičnih protiteles proti darovalčevim antigenom poglavitnega kompleksa tkivne skladnosti (angl. *donor specific antibodies*, DSA) (51). V ZDA so sprva uporabljali IVIg za zmanjšanje titra protiteles DSA pri prejemnikih, ki so čakali na ledvico in so bili visoko senzibilizirani. Z visokimi odmerki IVIg v mesečnih razmakih so uspeli znižati raven DSA pri prejemnikih in povečati uspešnost presaditve ledvice (50). Kasneje so zato pričeli IVIg uporabljati za zdravljenje akutne s protitelesi povzročene zavrnitve (52). V zadnjem času se IVIg uporabljajo za zdravljenje s protitelesi povzročene zavrnitve v kombinaciji s plazmaferezo, rituksimabom in bortezumibom, saj so dokazali večjo učinkovitost zdravljenja zavrnitvene reakcije, večje zmanjšanje titra DSA in večje preživetje presajene ledvice v primerjavi s samostojnim zdravljenjem z IVIg. V ZDA uporabljajo protokole štirih do sedmih plazmaferez, po vsaki plazmaferezi IVIg 100 mg/kg telesne teže, po končanih plazmaferezah pa IVIg v visokem odmerku 2g/kg telesne teže v treh do petih dnevih ter ostala zdravila, ki zavirajo B-celično imunost (53).

Na Kliničnem oddelku za nefrologijo UKC Ljubljana zdravimo akutno s protitelesi povzročeno zavrnitveno reakcijo s pulzi glukokortikoidov, plazmaferezami, IVIg v majhnem odmerku ter v nekaterih primerih z rituksimabom in bortezumibom. IVIg oz. hiperimune IVIg na CMV pozitivnih dajalcev (Cytotect) uporabljamo po vsaki plazmaferezi v odmerku 100 mg/kg telesne teže, zaključne infuzije visokega odmerka IVIg pa rutinsko ne dajemo.

Zdravljenje nefropatije, povezane z poliomavirusom BK

IVIg vsebujejo protitelesa proti BK virusu (BKV). Antivirusni učinek IVIg na replikacijo BKV so preučevali z metodo verižne reakcije s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*, PCR) na celični liniji človeških fetalnih fibroblastov. S poskusi *in vitro* so dokazali, da imajo IVIg pomemben učinek na aktivnost BKV. Specifična protivirusna protitelesa v mešanici IVIg povzročijo neposredno nevtralizacijo BKV *in vitro*.

V zadnjih letih se IVIg vse več uporabljajo v zdravljenju nefropatije, povezane z virusom BK (angl. *BK virus associated nephropathy*, BKVN) pri odraslih in pediatričnih bolnikih s presajeno ledvico (54–56).

Vu in sodelavci so izvedli doslej največjo raziskavo glede učinkovitosti IVIg za zdravljenje perzistentne viremije BKV in z biopsijo dokazane BKVN na presajeni ledvici po predhodnem zmanjšanju odmerka imunosupresivne terapije in zdravljenju z leflunomidom. IVIg so aplicirali 30 bolnikom v odmerku 1 g/kg telesne teže. Pri tistih z virusnim bremenom več kot 300.000 kopij/ml so odmerek IVIg po štirih tednih ponovili. Pri 27 bolnikih niso več zaznali prisotnosti virusa v krvi, pri treh bolnikih pa se je virusno breme v krvi zmanjšalo. Delovanje presajene ledvice se je pri vseh 30 bolnikih izboljšalo ali ostalo stabilno. Pri enem bolniku je prišlo do odpovedi presajene ledvice, saj je poleg neuspešno zdravljenega BKVN prišlo do akutne zavrnitvene reakcije (57).

Priporočila za zdravljenje BKV okužbe z IVIg so (58):

- Uporabljajo se pri visokem virusnem bremenu, tudi če z biopsijo presadka ne dokažemo BKVN.
- Pri dokazani BKVN s sočasnim vnetjem.
- Lahko jih dajemo tudi v primeru hipogamaglobulinemije in sočasne okužbe z BKV.

Zdravljenje drugih virusnih okužb po presaditvi ledvice

Virusne okužbe so še vedno pomemben vzrok obolevnosti in smrtnosti po presaditvi presajene ledvice (59). Najpogostejša virusna okužba po presaditvi ledvice je okužba s CMV. V 80. letih pred iznajdbo ganciklovirja so hiperimune CMV Ig uporabljali za preprečevanje okužbe s CMV po presaditvi. Sedaj za preventivo in zdravljenje okužbe s CMV uporabljamo ganciklovir oz. valganciklovir. Hiperimune CMV IVIg danes uporabljamo kot dodatek virostatičnemu zdravljenju tkivno invazivne CMV bolezni (59). Ena od možnih shem dajanja hiperimunih CMV IVIg pri CMV pneumonitisu je bila 400 mg/kg telesne teže prvi, drugi in sedmi dan ter 200 mg/kg telesne teže 14. in 21. dan.

EBV spada v skupino γ -herpes virusov in po primarni okužbi ostane latenten v limfocitih. Lahko povzroči pomnoževanje in klonalno ekspanzijo limfocitov B. T-celični odziv pri imunsko-kompetentnem bolniku prepreči pomnoževanje limfocitov B. Pri bolniku s presajeno ledvico, ki ima zmanjšan T-celični odgovor, se lahko razvije post-transplantacijska limfoproliferativna bolezen (angl. *post-transplant lymphoproliferative disorder*, PTLN), ki prizadene različne organe in se kaže z različno klinično sliko. PTLN zdravimo z zmanjšanjem odmerka imunosupresivne terapije in rituksimabom. Kadar omenjeno zdravljenje ni uspešno, ponekod, z različnim uspehom, uporabljajo tudi IVIg za zamejitev bolezni (59).

Okužba s parvovirusom B19 se kaže z različnimi kliničnimi sindromi, kot so peta bolezen, prehodna aplastična kriza in aplastična anemija. Nekateri z okužbo s parvovirusom B19 povezujejo tudi nastanek proliferativnega glomerulonefritisa in kolapsne glomerulopatije. Pri bolnikih s presajeno ledvico sta najpogostejši posledici okužbe s parvovirusom B19 kronična anemija in aplastična anemija. Okužbo s parvovirusom B19 in posledično anemijo oz. pancitopenijo zdravimo z IVIg v visokem odmerku, največkrat apliciramo IVIg 400 mg/kg telesne teže pet dni zapored. Glede na krvno sliko lahko infuzijo IVIg ponovimo (60).

POSEBNOSTI PRI APLIKACIJI INTRAVENSKIH IMUNOGLOBULINOV IN PREPREČEVANJE NEŽELENIH UČINKOV

Bolniki, ki se zdravijo s hemodializo, lahko prejemajo IVIg med samim postopkom. Povprečna molekulska masa IgG je 150 kDa in ne prehaja skozi pore dializatorja. Z dajanjem IVIg med hemodializo se tako izognemo volumskemu bremenu, kar je posebej pomembno pri hipervolemičnih bolnikih in pri bolnikih s srčnim popuščanjem.

Praktično vse neželene učinke IVIg preprečimo, ali vsaj zmanjšamo, s počasnim dajanjem infuzije, zlasti na začetku aplikacije. Pričnemo z odmerkom 0,01 ml/kg/min, nato pa lahko ob odsotnosti neželenih učinkov hitrost infuzije povečamo.

Na Kliničnem oddelku za nefrologijo UKC Ljubljana pričnemo s še nižjim začetnim odmerkom 15 ml/h, ki teče 15 min, nato naslednjih 15 min infuzija IVIg teče s hitrostjo 30 ml/h, nato pa še naslednjih 15 min 60 ml/min. Če po tem ni stranskih učinkov, teče do konca infuzija 100 ml/h.

Za preprečevanje flogističnih in anafilaktoidnih reakcij lahko pred infuzijo IVIg, kot premedikacijo, uporabimo antihistaminike, antiemetike, glukokortikoide in paracetamol.

Glavobol, predvsem pri tistih, ki imajo znano migreno, poskušamo pred infuzijo IVIg preprečiti s triptani in propranololom. Ob glavobolu in znakih aseptičnega meningitisa pomagajo nesteroidni antirevmatiki ter aspirin. Glukokortikoidi niso vedno učinkoviti.

Trombotične dogodke preprečujemo tako, da pri bolnikih z veliko viskoznostjo krvi (krioglobulinemija, prisotnost monoklonskega zobca itd.) IVIg ne uporabljamo ali jih uporabljamo po predhodni plazmaferezi. Pri bolnikih s tveganjem za trombotične dogodke, pri katerih je infuzija IVIg nujno potrebna, uvedemo aspirin, heparin ali nizkomolekularni heparin. Bolnike pred infuzijo IVIg dobro hidriramo. Pozorni moramo biti na trombotične dogodke, tako venske kot arterijske.

Akutno ledvično okvaro po IVIg preprečimo s tem, da ne uporabljamo IVIg z dodano saharozo in raje uporabimo IVIg z nižjo osmolalnostjo, če so na voljo različni preparati IVIg. Pred aplikacijo IVIg je potrebna dobra hidracija.

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem uporabljamo preparate IVIg z nizko vsebnostjo natrija.

Zaradi sicer zelo majhne možnosti prenosa virusnih okužb, ki se prenašajo s krvjo in krvnimi produkti, vključno z IVIg, je potrebno bolnike pred dajanjem IVIg testirati za morebitne virusne okužbe (hepatitisi, HIV).

Vse serološke preiskave v smislu testiranja za avtoimunske dogodke je potrebno opraviti pred infuzijo IVIg.

Pred infuzijo IVIg je potrebno preveriti ledvično in jetrno delovanje, nadzorovati je potrebno hemogram ter vnetne parametre, vključno s sedimentacijo eritrocitov. Del dobre klinične prakse je tudi preveriti raven IgA pred prvim dajanjem IVIg.

Zapisati je potrebno točno ime preparata IVIg, prejet odmerek in serijsko številko.

Načeloma bi prejemnik IVIg moral podpisati informirani pristanek glede aplikacije, tako kot pred transfuzijo krvnih pripravkov (3, 27, 28).

LITERATURA:

1. Berger M. A history of immune globulin therapy, from the Harvard crash program to monoclonal antibodies. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2002; 2 (5): 368–78.
2. Gelfand EW. Differences between IGIV products: impact on clinical outcome. *Int Immunopharmacol.* 2006; 6 (4): 592–9.
3. Vo AA, Cam V, Toyoda M, et al. Safety and adverse events profiles of intravenous gammaglobulin products used for immunomodulation: a single centre experience. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006; 1 (4): 844–52.
4. Imbach P, Barandum S, D'Apuzzo V, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet.* 1981; 1 (8232): 1228–31.
5. Gupta M, Noel GJ, Schaefer M, et al. Cytokine modulation with γ -globulin in peripheral blood of normal children and its implications in Kawasaki disease treatment. *J Clin Immunol.* 2001; 21: 193–9.
6. Kazatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immunoglobulin. *N Engl J Med.* 2001; 345 (10): 747–55.
7. Kaneko Y, Nimmerjahn F, Madaio MP, et al. Pathology and protection in nephrotoxic nephritis is determined by selective engagement of specific Fc receptors. *J Exp Med.* 2006; 203 (3): 789–97.
8. Durandy A, Kaveri S, Kuijpers T, et al. Intravenous immunoglobulins—understanding properties and mechanisms. *Clin Exp Immunol.* 2009; 158 Suppl 1: 2–13.
9. Gelfand EW. Intravenous immune globulin in autoimmune and inflammatory diseases. *N Engl J Med.* 2012; 367: 2015–25.
10. Kaneko Y, Nimmerjahn F, Ravetch JV. Anti-inflammatory activity of immunoglobulin G resulting from Fc sialylation. *Science.* 2006; 313 (5787): 670–3.
11. Kuitwaard K, de Gelder J, Tio-Gillen AP, et al. Pharmacokinetics of intravenous immunoglobulin and outcome in Guillain–Barré syndrome. *Ann Neurol.* 2009; 66 (5): 597–603.
12. Schiff RI, Rudd C. Alterations in the half-life and clearance of IgG during therapy with intravenous gamma-globulin in 16 patients with severe primary humoral immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 1986; 6 (3): 256–64.
13. Perricone R, De Carolis C, Kroegler B, et al. Intravenous immunoglobulin therapy in pregnant patient affected with systemic lupus erythematosus and recurrent spontaneous abortion. *Rheumatology.* 2008; 47 (5): 646–51.
14. Ahmed AR, Gürcan HM. Use of intravenous immunoglobulin therapy during pregnancy in patients with pemphigus vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2011; 25 (9): 1073–9.
15. Flint J, Panchal S, Hurrell A, et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding—Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology (Oxford).* 2016; 55 (9): 1693–7.
16. Pierce LR, Jain R. Risk associated with the use of intravenous immunoglobulin. *Transfus Med Rev.* 2003; 17 (4): 241–51.
17. Stiehm ER. Adverse effects of human immunoglobulin therapy. *Transfus Med Rev.* 2013; 27 (3): 171–8.
18. Funk MB, Gross N, Gross S, et al. Thrombotic events associated with immunoglobulin treatment. *Vox Sang.* 2013; 105 (1): 54–64.
19. Cantu TG, Hoekn-Saric EW, Burgess KM, et al. Acute renal failure associated with immunoglobulin therapy. *Am J Kidney Dis.* 1994; 25 (2): 228–34.
20. Hansen-Schmidt S, Silomon J, et al. Osmotic nephrosis due to high-dose immunoglobulin therapy containing sucrose (but not with glycine) in a patient with immunoglobulin A nephritis. *Am J Kidney Dis.* 1996; 28 (3): 451–3.
21. Cayco AV, Perazella MA, Hayslett JP. Renal insufficiency after intravenous immune globulin therapy: a report of two cases and an analysis of the literature. *J Am Soc Nephrol.* 1997; 8: 1788–94.
22. Tsinalis DT, Dickenmann M, Brunner F, et al. Acute renal failure in a renal allograft recipient treated with intravenous immunoglobulin. *Am J Kidney Dis.* 2002; 40 (3): 667–70.
23. Pintova S, Bhardway AS, Aledort LM. IVIG—a hemolytic culprit. *N Engl J Med.* 2012; 367: 974–6.
24. Ben-Chetrit E, Putterman C. Transient neutropenia induced by intravenous immune globulin. *N Engl J Med.* 1992; 326 (4): 270–1.
25. Burnouf T, Radosevich M. Reducing the risk of infection from plasma products: specific preventative strategies. *Blood Rev.* 2000; 14 (2): 94.
26. Odum J, D'Costa D, Freeth M, et al. Cryoglobulinaemic vasculitis caused by intravenous immunoglobulin treatment. *Nephrol Dial Transplant.* 2001; 16 (2): 403–6.
27. Hartung H-P, Mouthon L, Ahmed R, et al. Clinical applications of intravenous immunoglobulins (IVIg)—beyond immunodeficiencies and neurology. *Clin Exp Immunol.* 2009; 158 Suppl 1: 23–33.
28. Jolles S, Sewell WAC, Misbah SA. Clinical uses of intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol.* 2005; 142 (1): 1–11.
29. Levy Y, Sherer Y, George J, et al. Intravenous immunoglobulin treatment of lupus nephritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2000; 29 (5): 321–7.

30. Lin CY, Hsu HC, Chiang H. Improvement of histological and immunological change in steroid and immunosuppressive drug-resistant lupus nephritis by high-dose intravenous gamma globulin. *Nephron*. 1989; 53 (4): 303–10.
31. Francioni C, Galeazzi M, Fioravanti A, et al. Long term i.v. Ig treatment in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 1994; 12 (2): 163–8.
32. Winder A, Molad Y, Ostfeld I, et al. Treatment of systemic lupus erythematosus by prolonged administration of high dose intravenous immunoglobulin: report of 2 cases. *J Rheumatol*. 1993; 20 (3): 495–8.
33. Welcker M, Helmke K. Immunologic therapy for glomerulonephritis with combined immunoadsorption and IVIg therapy. *Immunitat Infect*. 1995; 23: 140–1.
34. Boletis JN, Ioannidis JPA, Boki KA, et al. Intravenous immunoglobulin compared with cyclophosphamide for proliferative lupus nephritis. *Lancet*. 1999; 354 (9178): 569–70.
35. Pisoni CN, Karim Y, Cuadrado MJ. Mycophenolate mofetil and systemic lupus erythematosus: an overview. *Lupus*. 2005; 14 Suppl 1: 9–11.
36. Looney RJ, Anolik JH, Campbell D, et al. B cell depletion as a novel treatment for systemic lupus erythematosus: a phase I/II dose-escalation trial of rituximab. *Arthr Rheumatol*. 2004; 50 (8): 2580–9.
37. Jayne DRW, Davies MJ, Fox CJV, et al. Treatment of systemic vasculitis with pooled intravenous immunoglobulin. *Lancet*. 1991; 337 (8750): 1137–9.
38. Jayne DRW, Lockwood CM. Intravenous immunoglobulin as sole therapy for systemic vasculitis. *Br J Rheumatol*. 1996; 35 (11): 1150–3.
39. Jayne DR, Chapel H, Adu D, et al. Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *QJM*. 2000; 93 (7): 433–9.
40. Richter C, Schnabel A, Csernok E, et al. Treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated systemic vasculitis with high-dose intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol*. 1995; 101 (1): 2–7.
41. Masterson R, Pellicano R, Bleasel K, et al. Wegener's granulomatosis in pregnancy: A novel approach to management. *Am J Kidney Dis*. 2004; 44 (4): e68–72.
42. Alfhaily F, Watts R, Leather A. Wegener's granulomatosis occurring de novo during pregnancy. *Clin Exp Rheumatol*. 2009; 27 (1 Suppl 52): S86–8.
43. Martinez V, Cohen P, Pagnoux C, et al. Intravenous immunoglobulins for relapses of systemic vasculidites associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies: results of multicenter, prospective, open-label study of twenty-two patients. *Arthritis Rheum*. 2008; 58 (1): 308–17.
44. Rostoker G, Deavaux-Belghiti D, Pilatte Y, et al. High-dose immunoglobulin therapy for severe IgA nephropathy and Henoch-Schonlein purpura. *Ann Intern Med*. 1994; 120 (6): 476–84.
45. Rodriguez VI, Ortegan O, Vigil A, et al. Henoch-Schönlein nephritis. Adverse effects of treatment with intravenous immunoglobulin. *Nephrol Dial Transplant*. 1999; 14 (3): 795–7.
46. Nangaku M, Pippin J, Richardson CA, et al. Beneficial effects of systemic immunoglobulins in experimental membranous nephropathy. *Kidney Int*. 1996; 50: 2054–62.
47. Palla R, Cirami C, Panichi V, et al. Intravenous immunoglobulin therapy of membranous nephropathy: efficacy and safety. *Clin Nephrol*. 1991; 35 (3): 98–104.
48. Yokohama H, Goshima S, Wada T, et al. The short- and long-term outcomes of membranous nephropathy treated with intravenous immune globulin therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 1999; 14 (10): 2379–86.
49. Orbach H, Tishler M, Shoenfeld Y. Intravenous Immunoglobulin and the kidney - a two edged sword. *Semin Arthritis Rheum*. 2004; 34 (3): 593–601.
50. Jordan S, Cunningham-Rundles C, McEwan R. Utility of intravenous immune globulin in kidney transplantation: efficacy, safety, and cost implications. *Am J Transplant*. 2003; 3 (6): 653–64.
51. Djamali A, Kaufman DB, Ellis TM, et al. Diagnosis and management of antibody mediated rejection: current status and novel approaches. *Am J Transplant*. 2014; 14 (2): 255–71.
52. Jordan SC, Vo AA, Tyan D, et al. Current approaches to treatment of antibody-mediated rejection. *Pediatr Transplant*. 2005; 9: 408–15.
53. Lefaucheur C, Nochy D, Andrade J, et al. Comparison of combination plasmapheresis/IVIg/anti-CD20 versus high-dose IVIg in the treatment of antibody-mediated rejection. *Am J Transplant*. 2009; 9 (5): 1099–107.
54. Nimmerjahn F, Ravetch J. Anti-inflammatory actions of intravenous immunoglobulin. *Annu Rev Immunol*. 2008; 26: 513–33.
55. Puliyaanda D, Radha RK, Amet N, et al. IVIg contains antibodies reactive with polyoma BK virus and may represent a therapeutic option for BK nephropathy. *Am J Transplant*. 2002; 3 Suppl 5: 35.
56. Randhawa PS, Schonder K, Shapiro R, et al. Polyomavirus BK neutralizing activity in human immunoglobulin preparations. *Transplantation*. 2010; 89 (12): 1462–5.

57. Vu D, Shah T, Ansari J, et al. Efficacy of intravenous Immunoglobulin in the treatment of persistent BK viremia and BK virus nephropathy in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2015; 47 (2): 394–8.
58. Brennan DC, Agha I, Bohl DL, et al. Incidence of BK with tacrolimus versus cyclosporine and impact of preemptive immunosuppression reduction. *Am J Transplant.* 2005; 5 (3): 582–94.
59. Weikert BC, Blumberg EA. Viral infection after renal transplantation: surveillance and management. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3 Suppl 2: S76–86.
60. Waldman M, Kopp JB. Parvovirus B19 and the kidney. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007; 2 Suppl 1: S47–56.

SEZNAM UPORABLJENIH KRATIC

ANCA – protitelo, usmerjeno proti citoplazmi nevtrofilcev (angl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibody*)

ATG – anti-timocitni globulin

BKV – BK virus

BKVN – nefropatija, povezana z virusom BK (angl. *BK virus associated nephropathy*)

CMV – virus citomegalije (angl. *cytomegalovirus*)

DSA – specifična protitelesa proti dajalčevim antigenom poglavitnega kompleksa tkivne skladnosti (angl. *donor specific antibodies*)

EBV – Epstein-Barr virus

Fab – spremenljivi del imunoglobulinske molekule (angl. *fragment, antigen binding*)

Fc – konstantni del imunoglobulinske molekule (angl. *fragment, crystallizable*)

FcRn – neonatalni receptor za konstantni del imunoglobulinske molekule (angl. *neonatal receptor for crystallizable fragment*)

GPA – granulomatoza s poliangiitisom

HLA – poglavitni kompleks tkivne skladnosti (angl. *human leukocyte antigen*)

Ig – imunoglobulin

IVIg – intravenski imunoglobulini

MPA – mikroskopski poliangiitis

mtRNA – mitohondrijska RNA

PCR – verižna reakcija s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*)

PTLD – post-transplantacijska limfoproliferativna bolezen (angl. *post-transplant lymphoproliferative disorder*)

SIGN-R1 – specifični neintegrin, ki se povezuje z znotrajceličnimi adhezijskimi molekulami (angl. *specific intracellular adhesion molecule-grabbing nonintegrin*)

SLE – sistemski lupus eritematosus

TIA – prehodni ishemični napad (angl. *transient ischemic attack*)

TNF- α – dejavnik tumorske nekroze α (angl. *tumor necrosis factor α*)

TRALI – akutna okvara pljuč, povezana s transfuzijo (angl. *transfusion-related acute lung injury*)

UKC – Univerzitetni klinični center

VZV – virus noric (angl. *varicella zoster virus*)