

# Intravénás immunglobulin (IVIG) kezelés gyermekkorban, IVIG kezelés Kawasaki betegségben

Dr. Mészner Zsófia

Országos Gyermekegészségügyi Intézet Szent László Kórház, Budapest

## *Immunglobulin készítmények*

*Definíció:* az immunglobulin készítmények humán plasma (vérfehérje) derivátumok, melyek összetételüket tekintve „ún. „pool”-ozott, polyclonális, ill. monoklonális készítmények. Ezek széles skáláját ma már a gyermekgyógyászatban is számos indikációban felhasználhatjuk.

A beadás módja lehet intramuszkuláris, vagy intravénás alkalmazás, a készítmények oldalt ill. lyophilizált formában kerülnek forgalomba. A készítmények 95% IgG, 2–3%-ban IgA és IgM tartalmúak. Minimális koncentrációban mindegyik tartalmaz morbilli, diftéria, polio, Hepatitis B Vírus (HBV), ill. *Sterptococcus pneumoniae* ellenanyagokat, melyek mennyisége és minősége legnagyobbbrészt a populációs immunitás függvénye. Az immunglobulinkészítmények higanymentesek és vírusmentesítettek, továbbá reményeink szerint prion mentesek is – bár ez, mint teoretikus kockázat – nem zárható teljes mértékben ki.

Az *IVIG kezelés hatásmechanizmusát* tekintve széles spektrumban sokszínű hatás igazolható. Kiemelkedő helyen áll a *fertőzéseket gátló hatás*, ezt nevezzük lényegében passzív immunizálásnak. Ilyen hatás várható az alább felsorolt specifikus/hyperimmun immunglobulin (Ig) készítményektől:

- citomegalovírus (CMV)
- varicella–zoster vírus (VZV)
- hepatitis A vírus (HAV)
- hepatitis B vírus (HBV)
- tetanusz (Te)
- veszettség (Lyssa)

Sorra véve a várható fő hatásokat, az alábbiak jönnek szóba:

*Antibakteriális hatások*

- bakteriosztatikus
- baktericid
- opsonizáció
- fagocytá funkció serkentése
- antitoxikus

*Anti-inflammatorikus hatások*

- immunkomplex (IC) eltávolítás
- anticitokin és leukotrin hatás
- C3, C4 komplement megkötés/gátlás
- FcR expresszió gátlás

*Immunregulációs – immunmodulációs hatások*

- CD4 gátlás, CD8 serkentés
- anti-idiotípus reguláció

***Az IVIG kezelésnek vannak fő, illetve egyéb, ritkábban szóba jövő indikációi***

*Fő indikációk*

Immundefektusok:

- primer, szekunder
- Kawasaki betegség
- Guillain–Barre syndroma
- Human parvovírus (HPV B19) fertőzés
- Immunhydrops
- Immunszupprimáltakban adódó csontvelő aplasia

*Egyéb indikációk*

- Toxikus shock syndroma (TSS) (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*)
- sepsis
- RSV – monoklonális készítmények
- Botulizmus – vitatott
- Enterovírus fertőzés
- Non-polio vírus fertőzések
- Myocarditis – újszülöttekben

Az első indikációként szóba jövő, IVIG kezeléssel terápiásan befolyásolható legnagyobb csoportot az immundefektusok a széles skálája reprezentálja, ezek csoportosítva a következők:

### *Primer immundefektusok*

- Ritkák, nagyjából konstans szám – havi substitució
- X-hez kötött agammaglobulinaemia
- variabilis immundeficiencia
- hyper-IgM syndroma
- specifikus antitesthiány szindróma
- Wiskott-Aldrich szindróma
- ataxia teleangiectatica

### *Szekunder immundefektusok*

- növekvő szám
- HIV-AIDS
- Szervtranszplantációk – CMV és HHV-6 a fő probléma

Az egyes immundefektusokban a szakirodalom eltérő dózisban ajánl immunglobulin kezelést:

- Antitesthiány (AT) hiány állapotokban
- 3–400 mg/ttkg/hó (200–800 mg/ttkg/hó)
- klinikai hatékonysághoz elvben 5g/l kell
- Gyermekkorai HIV fertőzés (PAIDS)
  - Szt.László Kórház gondozásában (dr. Jelenik Zs, dr. Kiss A.)
  - OEP támogatással havonta 1×300 mg/ttkg (vitatott indikáció)
  - nincs infekció miatt hospitalizációra szükség
  - jó életminőség

### *Szervtranszplantációk (Csontvelőtranszplantáció [BMT], máj, vese, stb.)*

#### **CMV**

- Szeronegatív recipiensek CMV + donorral
- Szeropozitív recipiensek endogén reaktiváció
- Antivirális szer-ganciklovir
  - Toxikus
- Aktív immunizáció jelenleg még nem megoldott

#### **Human herpesvírus 6 (HHV-6)**

- Főleg májátültetés után tapasztalják kialakulását
  - Fulmináns hepatitis
  - Graft failure
  - Halál
- Antivirális szer nem áll rendelkezésre (Cidofovir?)
- Aktív immunizáció jelenleg még nem megoldott.

### **Kawasaki betegség (KD) Magyarországon**

Az első felismert hazai esetet 1977-ben pf. Nyerges Gábor írta le az Orvosi Hetilapban. A KD – szakmai szempontból helytelen módon – nem bejelentendő betegség, ezért nincs országos adat előfordulásának gyakoriságára sem. Erre annak érdekében volna nagy szükség, hogy a hazai ellátási gyakorlat eredményessége felmérhető legyen. Korrekt – más országokéhoz hasonló – hazai regiszter kellene, ami egyben érv lehetne a kezelés finanszírozásához is, mivel a kórházi ápolás, az eszközös vizsgálatok (kardiológiai ECHO pl.) továbbá a 2g/ ttkg IVIG kezelés már önmagában is a nagyköltségű gyermekgyógyászati kórképek közé helyezi.

A KD gyermekgyógyászati jelentőségét az a tény adja, hogy a gyermekkorban a szerzett szívbetegségek vezető oka. Vita van azon, hogy betegségnek, vagy szindrómának kell-e inkább tekinteni – ez elsősorban azért merül fel, mert infekciók triggerelő szerepe az etiológiában valószínű, ám kóroka a mai napig nem tisztázott. A KD-t infekció indukálta generalizált vasculitis jellemzi, ennek klinikai és laboratóriumi tüneteivel/jeleivel és konzekvenciáival.

A Szent László Kórház I. Gyermekosztályán 1977–2004 között összesen 72 beteget ápolunk KD diagnózissal. (ESPID poszter, Kréta, 2003). A KD diagnosztikus kritériumait (Kawasaki professzor eredeti közleménye alapján) az alábbiak alapján lehet megállapítani:

- kétoldali – száraz! conjunctivitis
- nyálkahártya tünetek
  - ajkak, nyelv, szájüreg
- AB kezelés ellenére fennálló láz (1–2 hét)
- bőrtünetek
  - tenyér/talp pír, oedema, hámlás (utolsó ujjperc polymorph (nem vezikulózus) exanthema
- heveny, nem purulens nyaki nyirokcsomó duzzanat >1,5 cm  
(Forrás: Pediatrics, 1974. 3; 271-6.) E megjelenési forma alapján hívták eleinte ezt a betegséget Bőr-nyálkahártya-nyirokcsomó szindrómának (Mucocutan-lymph node syndrome, MLNS), majd első leírója iránti tiszteletből lett a neve Kawasaki betegség.

A KD diagnosztikus kritériumait az eredeti leírás óta sokan értékelték, a módosított állásfoglalást az American Heart Association (AHA) tette közzé és ma ezt fogadják el általánosan:

*KD AHA diagnosztikus kritériumai I. (typusos)*

- min. 5 napja tartó láz
- az alábbi elváltozásokból minimum 4:

- végtagelváltozások
- polymorph (nem vezikulózus) kiütés
- kétoldali száraz conjunctivitis
- ajak és szájnöh elváltozások
- nyaki lymphadenitis
- hasonló tünetekkel járó más betegség kizárása

*KD AHA diagnosztikus kritériumai II. (atypusos)*

- 4-nél kevesebb jellemző klinikai tünet
- Echographia
  - a. coronaria érintettség
  - dilatatio
  - aneurizma
- egyéb, hasonló tünetekkel járó betegség kizárása  
(Forrás: Circulation 1993, 87; 1776-80.)

*A Szent László Kórházban kezelt KD betegeink demográfiai adatai:*

- életkor 4,5 év (1–12 év)
- fiú:lány 37:35
- sem időbeli, sem geográfiai kapcsolat nem fordult elő az esetek között
- az első hús lefagyasztott savó elveszett

*Ritkán észlelt klinikai tünetek KD-ben:*

- KIR érintettség – 5/72
- icterus, hepatitis – 11/72

A KD kezelésének története az első leírás óta változott, hatékonyabbá, eredményesebbé vált, éppen az IVIG kezelésnek köszönhetően. Az első években csak antibiotikum és a súlyosnak ítélt esetekben szteroid kezelés jött szóba, melyhez eleinte alacsonyabb, majd magasabb adagban aspirin adása is. Az IVIG kezelést eleinte isebb adagban és napokra elosztva adtuk, majd a sikeren felbuzdulva, az irodalmi adatokat követve tértünk mi is át a 2g/ttkg egyszeri, 6–12 óra alatt adott kezelési módra. Az alábbi felsorolás azt szemlélteti, hogy betegeink hányada részesült az adott szerből kezelésben.

- antibiotikumok: 16/32, 1–15. beteg
- szteroid (2 mg/kg): 3/32, 1., 3., 5.
- aspirin (kezdeti: 10–30 mg/kg, fenntartó: 5 mg/kg)
- echographia (1988–): 25/32, 8.–32.
- IVIG 400 mg/4 nap – 6/32, 12.–17.
- IVIG 2 g/kg: 15/32, 18.–32.

Betegeink az éppen számunkra elérhető IVIG készítményt kapták, 12 közülük Humaglobint kapott, a gyártó cég ajándékként.

Tapasztalataink szerint az IVIG kezelés 2 g/kg 1×12 órás infúzióban – igen jól tolerált kezelés volt, ismételt IVIG adásra – nem teljes mértékben kielégítő klinikai javulás miatt 6 esetben volt szükség, minden esetben cardiológiai konsilium alapján (dr. Kádár Krisztina, Orsz. Kardiológiai Intézet). A Humaglobin kezelés a többi, elérhető készítménnyel egyenértékűnek tűnt, a korábbi években alkalmazott frakcionált beadás – 400 mg/kg 4×6 órás infúzióban – esetében is, melyet KD-n kívül GB szindrómában is sikerrel alkalmaztunk.

A KD eseteink kimenetele igen kedvező volt, minden beteg klinikailag meggyógyult, a tartósan cardiológiai gondozásra szorulók is. Haláleset nem fordult elő. Aneurizmákat 3 betegben láttunk, ők is meggyógyultak.

### ***Guillain – Barre szindróma***

Heveny, ismeretlen eredetű, progresszív neurológiai betegség, autoimmun mechanizmussal kialakuló polyradiculitis, mely ascendalo jellegű, szimmetrikus izomgyengeséggel jár.

Jellegzetes liquoreltérései és az ascendáló paresis miatt az acut flaccid paralyzis (AFP) program – polio eradikáció – során differenciáldiagnosztikai szempontból, mint a „diagnosztikus éberség” indikátora, a Szent László kórházba kerültek ezek a betegek, így szereztünk tapasztalatot kezelésükben az IVIG kezeléssel, melyet egyenértékűnek találtunk a plasmaferézissel, miközben a gyermekbetegek számára sokkal könnyebben tolerálhatónak, egyszerűbben kivitelezhetőnek. A kezelési módra 400 mg/ttkg IVIG-et adtunk 6 órás infúziókban 4 egymást követő napon.

### ***Sepsis – toxikus shock***

Sok vita van az irodalomban arról, hogy mennyiben van helye és mi a szerepe az IVIG kezelésnek sepsisben. Azért van ennyi vita a valódi hatékonyságról, mert igen nehéz homogén betegcsoportot találni, továbbá nehéz összehasonlítható időpontokban – a sepsis igen gyorsan progrediáló, bonyolult folyamat – beavatkozni. Etikái dilemmák merülnek fel a magas halálozás, az időfaktor és a költségek miatt is – számos a teória és kevés az evidencia.

Toxikus shock esetében, akár *S. aureus*, akár *S. pyogenes* eredetű, vannak az IVIG kezelés jótékony hatására adatok főleg a heveny szakban a terápia rezisztens esetekre.

### ***Mellékhatások***

Mint minden orvosi beavatkozásnak, az IVIG kezelésnek is vannak – lehetnek nemkívánatos hatásai, mellékhatásai, komplikációi. Általában véve elmondható, hogy jól tolerált készítmények, de vannak arra adatok, hogy ritkán – bejelentések az esetek 1–5%-ában – tapasztalhatók ilyenek.

Prospektív vizsgálatban (Wittstock et al, Eur Neurol 2003;50(3):172-5). 117 betegnél, kiket különböző neurológiai kórképek miatt kezeltek IVIG-el, különböző, zömében igen enyhe panaszokat átlagosan 11–81%-ban láttak. Ezek enyhe, magától elmúló panaszok, pl. fejfájás, rossz közérzet, rash, stb. voltak, súlyos mellékhatás összesen 2/117 fordult elő (mélyvénás thrombosis).

### ***Összegzés***

Az IVIG készítmények ma már széles körben alkalmazhatók gyermekbetegeknek is. A fő indikációk gyermekkorban az immun-defektusok, a Kawasaki betegség, a GB szindróma és a sepsis, ill. TSS. Jól tolerálható, kevés komoly mellékhatás jellemzi. Magas költségei miatt költséghatékonysági vizsgálatok, országos adatgyűjtés lenne kívánatos annak érdekében, hogy indokolt esetben alkalmazásuknak ne lehessen akadálya.