

# Immunoglobulines bij infectieziekten

## Immunoglobulins and infectious diseases

---

<b>Auteur</b>	H.R. van Doorn
<b>Trefwoorden</b>	cytomegalovirus, syndroom van Guillain-Barré, immunoglobulines, parvovirus, toxische-shocksyndroom
<b>Key words</b>	cytomegalovirus, Guillain-Barré syndrome, immunoglobulins, parvovirus, toxic shock syndrome

---

### Samenvatting

Binnen het gebied van de infectieziekten zijn immunoglobulines, variërend van dierlijke sera en gepoolde menselijke immunoglobulines voor intraveneuze toediening tot gehumaniseerde monoklonale antilichamen, van belang 1) als primaire profylaxe indien vaccinatie niet tot antistofvorming leidt of niet meer zinvol is (bijvoorbeeld kort voor vertrek naar een endemisch gebied), 2) als postexpositieprofylaxe en 3) bij de behandeling van ernstige toxinegedieerde ziekten als tetanus, botulisme, difterie en toxische-shocksyndroom veroorzaakt door streptokokken, auto-immuungedieerde postinfectieuze complicaties als het syndroom van Guillain-Barré en een chronische parvovirus B19-infectie met anemie. In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de toepassingen van immunoglobulines binnen de infectiologie, waarbij de nadruk ligt op intraveneuze immunoglobulinetherapie.

*(Tijdschr Infect 2006;1:100-7)*

### Summary

In infectiology immunoglobulins, varying from animal sera and pooled human immunoglobulins for intravenous use to humanized monoclonal antibodies, are used for 1) primary prophylaxis when vaccination does not result in immunity or when its too late for vaccination (shortly in advance of a stay in an endemic region), 2) post-exposition prophylaxis and 3) treatment of severe toxin-mediated infection as tetanus, botulism, diphtheria, and streptococcal toxic shock syndrome, post-infectious complications as Guillain-Barré syndrome and chronic anaemic parvovirus infection. Indications of immunoglobulin therapy are reviewed in this article, with an emphasis on intravenous immunoglobulin therapy.

### Inleiding

Immunoglobulines worden geproduceerd door B-lymfocyten en hebben als functie het opruimen van lichaamsvreemde stoffen. Immunoglobulines vormen de belangrijkste afweer tegen extracellulaire bacteriën en bacteriële exotoxines en kunnen virussen de pas afsnijden voor het binnengaan van de gastheercel. Immunoglobulines bestaan uit een antigeenbindend deel, waarin zich een hypervariabel deel bevindt dat specifiek kan binden aan een bepaald lichaamsvreemd agens, en een constant

deel dat kan binden aan receptoren die andere onderdelen van het immuunsysteem activeren, waarna het antigeen wordt opgeruimd.<sup>1</sup>

### Historie van het gebruik van immunoglobulines

In het preantibiotische tijdperk was therapie met sera van geïmmuniseerde dieren, veelal paarden, de therapie van keuze bij diverse ernstige infectieziekten. Met de komst van de eerste antimicrobiële

middelen bleek deze serumtherapie al snel ondergeschikt. Combinatietherapie werd ook snel verlaten in verband met de vele en ernstige bijwerkingen zoals serumziekte, van deze dierlijke sera.<sup>2</sup>

Gezuiverde immunoglobulines uit sera van geïmmuniseerde dieren worden in Nederland tegenwoordig alleen nog gebruikt ter voorkoming van afstotingsreacties na orgaantransplantaties (lymfocytenimmunoglobulines en antithymocytenglobulines) en als antitoxine bij de behandeling van difterie en botulisme of na bijvoorbeeld een slangenbeet.

Al snel werd ontdekt dat gezuiverde menselijke immunoglobulines van nut waren bij patiënten met een gebrek hieraan. Ze werden voor het eerst in de jaren veertig van de vorige eeuw uit menselijk bloed van verschillende donoren gezuiverd, en intramusculair toegediend aan een jongetje met agammaglobulinemie. Dit bleek een zeer drastische afname van het aantal bacteriële infecties bij het patiëntje tot gevolg te hebben.<sup>3</sup> Aan het einde van de Tweede Wereldoorlog werden gelijksoortige preparaten grootschalig gebruikt om uitbraken van mazelen en hepatitis A onder soldaten te voorkomen.<sup>1</sup> Intramusculaire toediening heeft als nadeel dat slechts beperkte hoeveelheden immunoglobulines kunnen worden gegeven. Intraveneuze toediening leidde aanvankelijk tot ernstige bijwerkingen door de aanwezigheid van pro-inflammatoire eiwitten (prekallikreïne-activator) en door de neiging tot aggregeren van immunoglobulines; deze aggregaten leidden vervolgens tot complementactivering en anafylaxie. Begin jaren tachtig van de vorige eeuw kwamen er preparaten op de markt die zodanig gezuiverd waren dat ze voor intraveneuze toediening geschikt waren. Menselijke immunoglobulines hebben veel minder bijwerkingen dan dierlijke immunoglobulines en hebben een halfwaardetijd van circa drie weken. De WHO heeft een aantal eisen geformuleerd waaraan deze preparaten moeten voldoen. Ten eerste dient het preparaat samengesteld te zijn uit sera van ten minste 1.000 donoren, enerzijds om een zo breed mogelijk spectrum van pathogene antigenen te dekken, anderzijds om een min of meer gelijkblijvende kwaliteit te waarborgen (hoe meer patiënten, hoe kleiner de kans op variatie per pool). Ten tweede dient het preparaat zo min mogelijk IgA te bevatten, zo min mogelijk biochemisch gemanipuleerd te zijn en zo veel mogelijk complementbindende en opsoniserende eigenschappen te behouden. Ten slotte dient het preparaat vrij van stapelende stabilisatoren en conserveermiddelen te zijn.<sup>4</sup> Donoren dienen bovendien gescreend te worden op de aanwezigheid

van de klassieke door bloed overdraagbare virussen.<sup>5</sup> Via preparaten van menselijke immunoglobulines kunnen mogelijk prioneiwitten overgedragen worden. De leukocytendepletie van individuele bloeddonaties, de lage 'load' van het infectieuze eiwit, de verdunning met sera van andere donoren en de verschillende stappen van het bereidingsproces dragen ertoe bij dat het besmettingsrisico minimaal is. Gevallen van prionziekte bij donoren en familieleden van donoren hebben er in het verleden echter wel toe geleid dat grote hoeveelheden serumproducten van de markt werden gehaald.<sup>6</sup>

Gezuiverde menselijke immunoglobulines hebben, sinds de mogelijkheid tot intraveneuze toediening, een belangrijke rol verworven in de behandeling van immunodeficiëntie waarbij primair of secundair een tekort aan lichaamseigen immunoglobulines bestaat. Daarnaast spelen intraveneuze, maar ook intramusculaire immunoglobulinepreparaten een rol bij de preventie en behandeling van enkele specifieke infectieziekten. Voor een aantal infectieziekten wordt gebruik gemaakt van gepoolde sera van geselecteerde donoren met een hoge concentratie van immunoglobulines tegen een bepaald pathogeen; dit wordt hyperimmunoglobuline genoemd.

Sinds enige decennia wordt in de geneeskunde ook gebruik gemaakt van zogenoemde monoklonale antilichamen. Dit zijn antilichamen die in het laboratorium worden gesynthetiseerd en dus niet meer het risico van overdracht van in het menselijke serum aanwezige pathogenen met zich meedragen. Een preparaat van monoklonale antilichamen bevat uitsluitend identieke antilichamen die specifiek gericht zijn tegen slechts één antigeen. Er wordt onderscheid gemaakt tussen niet-menselijke, chimere en gehumaniseerde monoklonalen. Niet-menselijke monoklonalen zijn geheel van dierlijke oorsprong, terwijl bij chimere monoklonalen alleen het antigeenbindende deel van dierlijke oorsprong is en het constante deel van menselijke oorsprong. Beide worden met behulp van dierlijke cellen geproduceerd. Gehumaniseerde monoklonalen zijn met recombinant-DNA-technieken geproduceerde antilichamen, waarvan alleen het hypervariabele gedeelte van dierlijke oorsprong is. Hierbij geldt dat hoe kleiner het dierlijke deel is, hoe werkzamer het antilichaam en hoe kleiner de kans dat het antilichaam in het lichaam van de patiënt door het immuunsysteem opgeruimd wordt voordat het zijn functie kan uitoefenen. Naast monoklonale antilichamen voor de behandeling van bijvoorbeeld de ziekte van Crohn (infliximab, adalimumab) en sommige vormen van borstkanker (trastuzumab), is

**Tabel 1. Verkrijgbare immunoglobulinepreparaten voor de preventie en behandeling van infectieziekten.**

Preparaat	Naam	Fabrikant	Toediening
Intraveneuze immunoglobulines			
Normaal immunoglobuline	GammaQuin®	Sanquin	i.m.
	Flebogamma®	Grifols Institu	i.v.
	Gammagard S/D®	Baxter	i.v.
	Immunoglobuline IV®	Sanquin	i.v.
	Nanogam®	Sanquin	i.v.
	Octagam®	Octapharma	i.v.
Hyperimmuunglobuline			
Hepatitis B immunoglobuline	Hepatitis B immunoglobuline®/ HepBQuin®	Sanquin Sanquin	i.m. i.m.
Varicella-zoster immunoglobuline	VariQuin®	Sanquin	i.m.
Tetanus immunoglobuline	TetaQuin®	Sanquin	i.m.
Rabiës immunoglobuline	MARIG	RIVM	i.m.
CMV immunoglobuline	Cytotect®	Biotest	i.v.
Hyperimmune dierlijke sera			
Difterieantiserum	Difterie antitoxine	RIVM	i.v.
Botulineantiserum	Trivalent botulinum antitoxine	RIVM	i.v.
Monoklonale antilichamen			
Palivizumab	Synagis®	Abbott	i.m.

er sinds kort ook een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam tegen het respiratoir syncytiaal (RS)-virus op de markt: palivizumab (Synagis®).<sup>7</sup> De in Nederland verkrijgbare dierlijke, menselijke en monoklonale-immunoglobulinepreparaten staan opgesomd in *Tabel 1*.

### Indicaties en toediening

Bij het gebruik van immunoglobulines bij infectieziekten wordt onderscheid gemaakt tussen primaire profylaxe, postexpositieprofylaxe en therapeutisch gebruik. In *Tabel 2* op pagina 103 staan de verscheidene indicaties voor de verschillende preparaten per categorie samengevat. Vooral over de indicaties voor het therapeutische gebruik van intraveneuze immunoglobulines (IVIg) bestaat veel discussie. In deze korte bespreking komen de belangrijkste en meest onderzochte (mogelijke) indicaties voor het therapeutische en profylactische gebruik van IVIg bij infectieziekten aan de orde.

Er bestaan verschillende protocollen voor het toedienen van IVIg. Over het algemeen kan gezegd worden dat een totale dosis van 2 g/kg gegeven wordt bij acute indicaties. Deze hoeveelheid wordt in verschillende protocollen vaak over een aantal dagen verdeeld. Bij chronische indicaties wordt doorgaans

maandelijks een dosis van 100-400 mg/kg gegeven. Wanneer toediening voor het eerst plaatsvindt, maar ook wanneer de laatste toediening een maand of meer geleden is, wordt aangeraden om te beginnen met een lage infusiesnelheid (0,5 ml/min) gedurende de eerste 20 minuten. Wanneer bijwerkingen uitblijven, kan de snelheid worden opgevoerd tot circa 2-4 ml/min. De meest frequente bijwerkingen zijn van algemene aard. Geringe aspecifieke bijwerkingen tijdens het toedienen zoals malaise, koorts, misselijkheid, braken, hoofdpijn en duizeligheid, kunnen voorkomen of afgewend worden door de infusie te vertragen of te stoppen. Trombotische complicaties kunnen optreden ten gevolge van de toenemende bloedviscositeit na toediening van IVIg. Tijdelijke neutropenie en hemolyse als gevolg van anti-A- en anti-B-immunoglobulines zijn beschreven. In de meeste moderne preparaten wordt de hoeveelheid AB0-isohemagglutinines bepaald om deze complicatie te voorkomen. Andere ernstige bijwerkingen zijn onder andere anafylactische shock en reversibele aseptische meningitis.<sup>8,13</sup>

### Cytomegalovirusinfectie

Cytomegalovirus (CMV)-infectie kan zeer ernstige vormen aannemen bij patiënten die immuungecom-

**Tabel 2. Indicaties en dosering van immunoglobulines bij de preventie, postexpositieprofylaxe en de behandeling van infectieziekten.<sup>8,9</sup>**

Primaire profylaxe
Hepatitis A (GammaQuin <sup>®</sup> IMlg, Sanquin) - Als vaccinatie niet tot antistofvorming leidt of kort (<10 dagen) voor vertrek naar gebieden waar hepatitis A endemisch is: <1 maand: 0,02 ml/kg, >1 maand en <6 weken: 0,03 ml/kg, >6 weken en <3 maanden: 0,06 ml/kg. Vaccinatie wordt in overige gevallen aanbevolen.
Hepatitis B (Hepatitis B Immunoglobuline <sup>®</sup> IMlg, HepBQuin <sup>®</sup> IMlg, Sanquin) - Als vaccinatie niet tot antistofvorming leidt: 500 IE, kinderen 8 IE/kg per 2 maanden.
RS-virus (palivizumab IMlg, Synagis <sup>®</sup> , Abbott) - Tijdens het RSV-seizoen, bij ex-prematuren <28 weken die bij de start van het RSV-seizoen <12 maanden oud zijn en bij ex-prematuren >28 weken die bij de start van het RSV-seizoen <6 maanden oud zijn en kinderen jonger dan 2 jaar die in de voorgaande 6 maanden voor bronchopulmonale displasie werden behandeld of een ernstige hartafwijking hebben: 15 mg/kg per maand.
Postexpositieprofylaxe
Hepatitis A (GammaQuin <sup>®</sup> IMlg, Sanquin) - Binnen 1 week na blootstelling: 0,02 ml/kg.
Hepatitis B (Hepatitis B Immunoglobuline <sup>®</sup> IMlg, HepBQuin <sup>®</sup> IMlg, Sanquin) - Na blootstelling aan HBsAg-positief bloed (bijvoorbeeld prikaccident): 500 IE, kinderen 8 IE/kg, bij massale blootstelling (bijvoorbeeld transfusie): 50 IE/kg. - <2 uur postpartum bij neonaten met een moeder die draagster is of een acute hepatitis tijdens de zwangerschap heeft doorgemaakt: 300 IE.
Mazelen (GammaQuin <sup>®</sup> IMlg, Sanquin) - Binnen 1 week na blootstelling: 0,25 ml/kg. - Bij niet-gevaccineerde kinderen: 0,50 ml/kg (maximaal 15 ml).
Rabiës (MARIG) - Zo snel mogelijk, binnen 7 dagen na blootstelling, in combinatie met een rabiësvaccinatieschema: 20 IE/kg rondom de wond (uitsluitend verkrijgbaar bij het RIVM met bewustheidsverklaring).
Tetanus (Tetanus IMlg, diverse fabrikanten) - Bij wonden niet ouder dan 3 à 4 dagen profylactisch: 250-500 IE, eventueel in combinatie met een tetanustoxoïdvaccinatieschema indien ongevaccineerd of >10 jaar niet gevaccineerd.
Waterpokken (VariQuin <sup>®</sup> IMlg, Sanquin) - Onbeschermde zwangeren die korter dan 96 uur tevoren een contact hebben gehad (indicatie tot citobepaling serostatus!): 1 flacon à 2 ml tot 20 kg, 2 flacons à 2 ml >20 kg. - Neonaten van wie de moeder 5 dagen voor tot 2 dagen na de bevalling waterpokken heeft doorgemaakt: 1/2 flacon à 2 ml. - Prematuren <28 weken of <1.000 g met een varicellacontact, overige prematuren met een varicellacontact van wie de moeder geen klinische of serologische aanwijzingen voor een doorgemaakte infectie heeft: 1/2 flacon à 2 ml. - Personen met een aangeboren of verworven immuundeficiëntie, die geen varicella hebben gehad of bij wie geen antistoffen tegen varicellazostervirus kunnen worden aangetoond: 1 flacon à 2 ml tot 20 kg, 2 flacons à 2 ml >20 kg.
Congenitale CMV-infectie (Cytotect <sup>®</sup> IVlg, Biotest) - Moeders met een bewezen primo-CMV-infectie gedurende de eerste helft van de zwangerschap: 200 U/kg. <sup>10</sup>
Therapie
Parvovirus (aplastische crisis) (normaal IVlg, diverse fabrikanten) - 400 mg/kg IVlg, maandelijks toedienen tot einde crisis. <sup>11</sup>
Syndroom van Guillain-Barré (normaal IVlg, diverse fabrikanten) - 400 mg/kg IVlg per dag gedurende 3-7 dagen.
Streptokokken toxische-shocksyndromen (normaal IVlg, diverse fabrikanten) - 3 dagen, dag 1: 1,0 g/kg IVlg, dag 2-3: 500 mg/kg IVlg. <sup>12</sup>
Tetanus (klinisch manifeste infectie) (Tetanus IMlg, diverse fabrikanten) - 3.000 IE Tetanus IMlg, eventueel de volgende dag herhalen, eventueel intrathecaal.
Difterie (klinisch manifeste neus- of keeldifterie) (difterie antitoxine IV) - Verkrijgbaar via het RIVM, uitsluitend na overleg met dienstdoende arts RIVM.
Botulisme (voedselgerelateerde infectie) (trivalent botulinum antitoxine IV) - Verkrijgbaar via het RIVM, uitsluitend na overleg met dienstdoende arts RIVM.
IVlg=intraveneuze immunoglobulines, IMlg=intramusculaire immunoglobulines, RS=respiratoir syncytieel, CMV=cytomegalovirus.

promitteerd zijn. Vóór het beschikbaar komen van tegen CMV werkzame antivirale middelen (ganciclovir en valganciclovir) werden orgaan- en beenmergtransplantatiepatiënten profylactisch behandeld met hyperimmuunglobuline tegen CMV.<sup>1</sup> Deze therapie wordt sinds de komst van deze middelen echter nauwelijks meer gebruikt.

Recentelijk werd een prospectieve cohortstudie beschreven waarin deze hyperimmuunglobuline intraveneus werd toegediend bij zwangere vrouwen die een primo-CMV-infectie doormaakten tijdens de zwangerschap. Het aantal kinderen met een congenitale CMV-infectie was lager in de behandelde groep dan in de controlegroep (16 versus 40%). Bijwerkingen werden niet gemeld.<sup>10</sup> Deze eerste resultaten zijn veelbelovend, maar gerandomiseerde studies zijn nodig om de werkzaamheid van dit middel verder uit te werken.

### Syndroom van Guillain-Barré

Het syndroom van Guillain-Barré (GBS) is een acute idiopathische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie, die gekenmerkt wordt door progressieve spierzwakte en areflexie. GBS lijkt een postinfectieus fenomeen te zijn bij ongeveer tweederde van de patiënten; zij maken melding van een gastro-enteritis of luchtweginfectie in de voorafgaande weken. Vooral een gastro-enteritis die veroorzaakt wordt door *Campylobacter jejuni* wordt in verband gebracht met GBS.<sup>14</sup> Pathogenetisch wordt verondersteld dat er kruisreactiviteit is tussen bacteriële of virale antigenen, en epitopen die aanwezig zijn in perifere zenuwen, waardoor er een auto-immunreactie op gang komt na het doormaken van een infectie.

Patiënten met GBS moeten vaak op de intensive care behandeld en beademd worden. Plasmaferese en het geven van IVIg zijn geassocieerd met een beter en sneller herstel van de spieruitval. Het werkingsmechanisme van IVIg is echter nog onduidelijk. Een Nederlandse studie en een 'Cochrane Database review' lieten zien dat IVIg en plasmaferese gelijkwaardig zijn en dat gecombineerde therapie niet tot betere resultaten leidt.<sup>15,16</sup>

### Toxische-shocksyndroom

Exotoxines die geproduceerd worden door *Staphylococcus aureus* en *Streptococcus pyogenes* kunnen door een sterke inductie van de cytokineproductie aanleiding geven tot het toxische-shocksyndroom (TSS). Deze exotoxines worden hierom ook wel superanti-

genen genoemd.<sup>17</sup> Met in-vitrostudies is aangetoond dat IVIg neutraliserende antistoffen tegen in het bijzonder superantigenen van streptokokken bevat.<sup>18</sup> Patiënten die streptokokken-TSS doormaakten, bleken bovendien een lagere titer van antistoffen tegen deze superantigenen te hebben dan patiënten met een non-invasieve infectie.<sup>19</sup> Verder bestaan er verscheidene ziektegeschiedenissen die een succesvolle adjuvante behandeling van streptokokken-TSS met IVIg beschrijven.

Een vergelijkende observationele studie liet een significante toename van overleving na 30 dagen zien bij patiënten die met IVIg behandeld werden.<sup>20</sup> Een naar aanleiding daarvan opgezette Europese gerandomiseerde studie moest voortijdig worden afgebroken wegens het te langzaam instromen van patiënten. De resultaten wezen echter in de richting van een gunstig effect op sepsisgerelateerd orgaanfalen en mortaliteit; ook werden hogere titers neutraliserende antistoffen in het serum van met IVIg behandelde patiënten aangetoond.<sup>12</sup> IVIg-therapie bij patiënten die verdacht worden van streptokokken-TSS verdient, ondanks het ontbreken van data uit gerandomiseerde studies, een serieuze overweging.

Zowel in-vitro- als in-vivodata van het gebruik van IVIg bij stafylokokken-TSS zijn minder hard en worden hier niet besproken.

### Aplastische crisis bij parvovirus

Een acute infectie met parvovirus B19 kan leiden tot een transiënte aplastische crisis. Deze aplasie is het meest prominent in de rode cellijn, maar ook de overige cellijnen kunnen aangetast zijn. Bij patiënten met onderliggende hematologische aandoeningen zoals sikkelcelanemie, thalassemie en sferocytose kan deze anemie zeer ernstige vormen aannemen. Een chronische anemie kan zich ontwikkelen bij patiënten die immuungecompromiteerd zijn door immunosuppressieve therapie, chemotherapie, of bij patiënten die met hiv geïnfecteerd zijn. IVIg bevat antilichamen gericht tegen het parvovirus B19 en verlaagt de 'load' van het virus waardoor de anemie verbetert. In het geval van chronische infectie met anemie kan een maandelijks therapie met IVIg geïndiceerd zijn tot de anemie verholpen is.<sup>11,21,22</sup>

### Overige indicaties

Neonaten en vooral premature baby's hebben bij de geboorte een laag IgG-gehalte dat in de eerste



dagen na de geboorte nog eens extra afneemt door groei en eiwitafbraak. Dit lijkt een indicatie voor het geven van IVIg aan neonaten en premature baby's met een verhoogd risico op een infectie of een manifeste infectie. Meerdere gerandomiseerde studies konden echter geen significant effect hiervan aantonen.<sup>23,24</sup>

Naar aanleiding van enkele case-series vormt IVIg ook een onderdeel van de therapie voor acute (virale) myocarditis. De positieve resultaten van deze case-series konden in een gerandomiseerde studie echter niet bevestigd worden.<sup>25</sup>

Er kon ook in andere studies bij sepsis, multitraumapatiënten en patiënten met ernstige brandwonden, ondanks enkele optimistische observaties, geen overtuigend bewijs voor het nut van IVIg-therapie gevonden worden.<sup>26,27</sup>

## Hiv

Verschillende in de jaren negentig van de vorige eeuw uitgevoerde studies laten zien dat adjuvante therapie met IVIg mogelijk van nut kan zijn bij kinderen met hiv die bovendien hypogammaglobulinemie hebben of meerdere bacteriële infecties hebben doorgemaakt.<sup>28</sup> Het beschikbaar komen van steeds meer antiretrovirale middelen en het toepassen van 'highly active anti-retroviral therapy' (HAART) op de kinderleeftijd hebben ervoor gezorgd dat IVIg niet meer gebruikt wordt voor met hiv besmette kinderen in Nederland.<sup>29</sup> IVIg is echter nooit in gerandomiseerde studies met HAART vergeleken of placebogecontroleerd aan HAART toegevoegd. De eventuele waarde van IVIg bij hiv is daarom op dit moment onduidelijk.

## Perspectief en conclusie

Immunoglobulines zijn een waardevol (adjuvant) middel bij de preventie en behandeling van enkele ernstige infecties. Immunoglobulines zijn vooral belangrijk bij postexpositieprofylaxe van enkele virale infecties zoals hepatitis A en B, mazelen, rabiës en waterpokken en in enkele gevallen bij de primaire profylaxe van hepatitis A en B waarin vaccinatie niet werkt. Verder zijn immunoglobulines essentieel bij de behandeling van toxinegedieerde infecties zoals tetanus, botulisme, difterie en mogelijk toxische-shocksyndromen.

Naast de in dit artikel beschreven indicaties wordt IVIg gebruikt, hetzij experimenteel, hetzij bewezen succesvol, bij de behandeling van onbegrepen of an-

derszins onbehandelbare mogelijk infectieuze syndromen. De ziekte van Kawasaki is bijvoorbeeld een aandoening waarbij IVIg-therapie succesvol is.

Voor dergelijke syndromen is IVIg een specifieke, maar werkzame behandelingsoptie. De tijd leert echter dat, wanneer het infectieuze agens wordt ontdekt of een specifieke therapie wordt ontwikkeld, het gebruik van IVIg, mede door de vele bijwerkingen, verlaten zal worden ten gunste van gerichtere antimicrobiële therapie zoals bij hiv en CMV-infectie bij transplantatiepatiënten.

Een veelbelovende ontwikkeling is het op de markt komen van het eerste gehumaniseerde monoklonale antilichaam gericht tegen een infectieus agens: palivizumab tegen het RS-virus. Het succes van dit preparaat kan wellicht de ontwikkeling van nieuwe monoklonale antilichamen aanmoedigen. Mogelijk gaan dergelijke monoklonale antilichamen in de nabije toekomst een belangrijke rol spelen bij de preventie en behandeling van infecties, waarbij met de huidige middelen alleen onvoldoende resultaat wordt behaald zoals bij *Cryptosporidium*-infecties, de preventie van infectie met nosocomiale (multiresistente) pathogenen, acute profylaxe van influenza tijdens een epi- of pandemie en infectieprofylaxe bij transplantatiepatiënten.

## Dankbetuiging

De auteur bedankt Hans Zaaijer (klinisch viroloog, AMC), Dasja Pajkrt (kinderinfectioloog, AMC), Anton van Kaam (neonatoloog, AMC) en Nicoline van der Maas (arts, RIVM) voor de informatie, de toelichting en het overleg.

## Referenties

1. Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 6th ed.* New York: Elsevier/Churchill Livingstone; 2005.
2. Christian HA. *The principles and practice of medicine. 15th ed.* New York: D. Appleton-Century; 1944.
3. Bruton OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics* 1952;9:722-8.
4. *Appropriate uses of human immunoglobulin in clinical practice: memorandum from an IUIS/WHO meeting. Bull World Health Organ* 1982;60:43-7.
5. Rutter GH. Requirements for safety and quality of intravenous immunoglobulin G preparations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57 Suppl:2-5.
6. Dodd RY. Infectious risk of plasma donations: relationship to safety of intravenous immune globulins. *Clin Exp Immunol* 1996;104 Suppl 1:31-4.

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. Er bestaan dierlijke, menselijke en in het laboratorium geconstrueerde immunoglobulinepreparaten.
2. Vooral het intraveneuze gebruik van dierlijke en menselijke immunoglobulinepreparaten gaat vaak gepaard met (ernstige en minder ernstige) bijwerkingen.
3. Binnen het gebied van de infectieziekten zijn er voornamelijk profylactische indicaties voor het gebruik van immunoglobulinepreparaten.
4. Intraveneuze immunoglobulinepreparaten zijn alleen geïndiceerd bij ernstige aandoeningen.

7. Johnson S, Oliver C, Prince GA, Hemming VG, Pfarr DS, Wang SC, et al. Development of a humanized monoclonal antibody (MEDI-493) with potent in vitro and in vivo activity against respiratory syncytial virus. *J Infect Dis* 1997;176:1215-24.

8. Farmacotherapeutisch kompas 2005. Amstelveen: Commissie Farmaceutische Hulp, College voor zorgverzekeringen; 2005.

9. Protocollen van de Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektebestrijding (LCI). Te raadplegen op: [www.infectieziekten.info](http://www.infectieziekten.info) (2005).

10. Nigro G, Adler SP, La Torre R, Best AM. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 2005;353:1350-62.

11. Frickhofen N, Abkowitz JL, Safford M, Berry JM, Antunez-de-Mayolo J, Astrow A, et al. Persistent B19 parvovirus infection in patients infected with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1): a treatable cause of anemia in AIDS. *Ann Intern Med* 1990;113:926-33.

12. Darenberg J, Ihendyane N, Sjolín J, Aufwerber E, Haidl S, Follin P, et al. Intravenous immunoglobulin G therapy in streptococcal toxic shock syndrome: a European randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2003;37:333-40.

13. MacLennan S, Barbara JA. Risks and side effects of therapy with plasma and plasma fractions. *Best Pract Res Clin Haematol* 2006;19:169-89.

14. Rees JH, Soudain SE, Gregson NA, Hughes RA. *Campylobacter jejuni* infection and Guillain-Barre syndrome. *N Engl J Med* 1995;333:1374-9.

15. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barre syndrome. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barre Syndrome Trial Group. *Lancet* 1997;349:225-30.

16. Hughes RA, Raphael JC, Swan AV, Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barre syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2004: CD002063.

17. Kotb M. Bacterial pyrogenic exotoxins as superantigens. *Clin Microbiol Rev* 1995;8:411-26.

18. Darenberg J, Soderquist B, Normark BH, Norrby-Teglund A. Differences in potency of intravenous polyspecific immunoglobulin G against streptococcal and staphylococcal superantigens: implications for therapy of toxic shock syndrome. *Clin Infect Dis* 2004;38:836-42.

19. Eriksson BK, Andersson J, Holm SE, Norgren M. Invasive group A streptococcal infections: TIM1 isolates expressing pyrogenic exotoxins A and B in combination with selective lack of toxin-neutralizing antibodies are associated with increased risk of streptococcal toxic shock syndrome. *J Infect Dis* 1999;180:410-8.

20. Kaul R, McGeer A, Norrby-Teglund A, Kotb M, Schwartz B, O'Rourke K, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for streptococcal toxic shock syndrome - a comparative observational study. The Canadian Streptococcal Study Group. *Clin Infect Dis* 1999;28:800-7.

21. Kurtzman G, Frickhofen N, Kimball J, Jenkins DW, Nienhuis AW, Young NS. Pure red-cell aplasia of 10 years' duration due to persistent parvovirus B19 infection and its cure with immunoglobulin therapy. *N Engl J Med* 1989;321:519-23.

22. Geetha D, Zachary JB, Baldado HM, Kronz JD, Kraus ES. Pure red cell aplasia caused by parvovirus B19 infection in solid organ transplant recipients: a case report and review of literature. *Clin Transplant* 2000;14:586-91.

23. Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low-birth-weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2004: CD000361.

24. Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for suspected or subsequently proven infection in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2004: CD001239.

25. Robinson J, Hartling L, Vandermeer B, Crumley E, Klassen TP. Intravenous immunoglobulin for presumed viral myocarditis in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2005: CD004370.

26. Piddal J, Gotzsche PC. Polyclonal immunoglobulin for treatment of bacterial sepsis: a systematic review. *Clin Infect Dis*

