

İntravenöz İmmunglobulin Kullanımı İle İlişkili Yan Etkiler

SIDE EFFECTS RELATED TO INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN ADMINISTRATION

Ferah GENEL, Necil KÜTÜKÇÜLER

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik İmmunoloji Bilim Dalı

ÖZET

Çok sayıda sağlıklı donörün plazmasından elde edilen IgG'leri içeren intravenöz immunglobulin preparatları primer ve sekonder immun yetersizlikler ile otoimmün ve inflamatuvar hastalıklarda kullanım alanı bulmuştur. Oldukça güvenli tedavi metodu olarak tanımlanmalarına karşın geniş kullanım alanı bulunmasıyla birlikte bildirilen yan etkilerde de artış olmuştur. Komplikasyonların çoğu hafiftir ve kendi kendini sınırlayıcı niteliktedir. Bunlar genellikle infüzyon hızının yavaşlatılması ve analjezik, antihistaminik ve steroidlerin kullanımı ile önlenebilir veya azaltılabilir niteliktedir. Ciddi yan etkiler ise nadirdir ve genellikle eşlik eden hazırlayıcı risk faktörlerini taşıyan olgularda görülmektedir. Bu yazıda intravenöz immunglobulin kullanımı ile ilişkili literatürde bildirilen yan etkiler gözden geçirilmiştir.

Anahtar sözcükler: İntravenöz immunglobulin, yan etki, tedavi

SUMMARY

Intravenous immunoglobulin preparations consist of IgG derived from a pool of human plasma of healthy individuals and are being used in the treatment of patients with primary and secondary immunodeficiencies, autoimmune and inflammatory diseases. Although it is a relatively safe therapeutic method, with broader use, the number of reported undesirable side effects also are increasing. Many complications are minor and self limited. They can often be prevented or modified by slowing of infusion rate and by the administration of analgesics, antihistaminic drugs or steroids. Severe adverse reactions are rare and often other predisposing risk factors are present for these events. In this article, the adverse reactions after intravenous immunoglobulin administrations reported to date in the literature are reviewed.

Key words: Intravenous immunoglobulin, adverse reactions, treatment

Ferah GENEL

Cemal Gürsel cad. No: 182 Daire 2

35600 Karşıyaka/İzmir

İş Tel: 3881858

Fax: +90 232 342 69 90

e-mail: ferahgenel@yahoo.com

İntravenöz immunglobulinin (IVIg) 1981'den bu yana primer antikor yetmezliklerinden başlayarak geniş kullanım alanı bulmasıyla birlikte bildirilen yan etkilerde de artış olmuştur. Komplikasyonların çoğu hafiftir ve kendi kendini sınırlayıcı niteliktedir. Ciddi yan etkiler ise nadirdir ve genellikle eşlik eden predispozan risk faktörlerini taşıyan olgularda görülmektedir. Primer hastalığın yol açtığı bulguların da yanı sıra IVIg yan etkisi olarak değerlendirilme olasılığı da mevcuttur (1,2). Bu yazıda klinikte geniş kullanım alanı bulan IVIg preparatlarının kullanımı ile ilişkili yan etkiler gözden geçirilmiştir.

Standart IVIg preparatları 5000-10000 donör plazmasından elde edilmektedir. Çok sayıda donörden hazırlanması nedeniyle donörlerin doğal enfeksiyon ve immunizasyon ile oluşmuş çok çeşitli tipteki antikorlarını içerirler. Kullanımda olan IVIg preparatları genelde terapotik yönden benzer etkinliğe sahiptir ve aralarında IgA ve IgG subgrupları yönünden minör farklılıklar taşırlar. Genelde son ürün %95 ve üzeri IgG, %2,5'den az IgA ve IgM içerir. IgG subgrupları ise donör havuzunun içeriğine göre; IgG₁ %55-70, IgG₂ %30-38, IgG₃ %0-6, IgG₄ %0,7-2,6 şeklinde değişen oranlarda bulunur. Pürifiye immunglobulin glukoz,

maltoz, glisin, sukroz, mannitol veya albumin ile stabilize edilir. IVIG kullanımı ile tanımlanan yan etkilerin bir kısmı IVIG preparatlarının bu içerikleri ile ilişkili olmaktadır (3,4).

Jeneralize Reaksiyonlar

Jeneralize reaksiyonlar IVIG infüzyonu esnasında veya kısa bir süre sonra görülür ve olguların %5'inde tanımlanmaktadır. Çoğu infüzyondan 15-30 dakika sonra başlar. Genellikle hafifür ve kendini sınırlayıcı niteliktedir. Bu reaksiyonlar uşume-titrete, miyalji, ateş, bulantı, kusma, yorgunluk, vazomotor ve kardiyovasküler (kan basıncı değışiklikleri, taşikardi) bulgular şeklindedir. Bu yan etkiler genellikle kompleman sisteminin aktivasyonuna yol açan immunglobulin moleküllerinin agregasyonuna bağlanmaktadır. Bu agregatların oluşumu infüzyon hızı yavaşlatılarak engellenebilir. Bu komplikasyonlar ayrıca antijen-antikor reaksiyonları veya üründeki stabilizan ajanlara da bağlı olabilir (1,2,5).

Son zamanlarda IVIG infüzyonundan bir saat sonra interlökin (IL) 6, IL 8 ve tümör nekroz faktör (TNF) α gibi bazı sitokinlerin plazma düzeylerinde hızlı ve anlamlı artış olduğu gösterilmiştir. Bunların IVIG'in bazı yan etkilerinden sorumlu olabileceği düşünülmektedir (6).

Az sayıda olguda ise bu genel semptomlar IVIG'den birkaç gün sonra ortaya çıkmış ve bunun tip III allerjik reaksiyon ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (7).

Bu minör reaksiyonlar geliştiğinde geçici olarak infüzyonu 30 dakika durdurmak ve ardından infüzyon hızını yavaşlatmak semptomların kaybolmasını sağlamaktadır. Semptomatik olarak analjezik, antipiretik ve antihistaminikler kullanılabilir. Infüzyon hızının azaltılması ile yanıt alınamayan ve yinelenen reaksiyonların varlığında asetil salisilik asit (15mg/kg/doz) veya asetaminofen (15mg/kg/doz), difenhidramin (1mg/kg/doz), hidrokortizone (6mg/kg/doz, max 100mg) infüzyondan 1 saat önce verilerek yan etkiler önlenir. Gereğinde 2-4 saat sonra dozlar yinelenir. Nadiren solüsyon şeklinde olanları tercih etme şeklinde ürün değışikliği yapmak gerekebilir (4).

Hipersensitivite ve Allerjik Reaksiyonlar

Gerçek anaflaktik reaksiyonlar nadirdir. Bu gibi reaksiyonlar genellikle selektif IgA eksikliği, IgA eksikliği ile birlikte IgG subgrup eksikliği veya sık görülen değışken immun yetersizlik gibi IgA düzeyinin çok düşük olduğu ve serumunda IgA'ya karşı antikor taşıyan olgularda görülür. Selektif IgA eksikliği olan hastaların %40'ında ve sık görülen değışken immun yetersizlikli hastaların %10'unda serumda anti-IgA antikorları mevcuttur. Ancak bu anaflaktik reaksiyonlar daha çok IgE yapısındaki anti-IgA antikorlarla ilişkilidir. Çok düşük konsantrasyonlarda IgA içeren preparatlar bu gibi olgularda iyi tolere edilmektedir (8-10).

Cunningham-Rundles C ve ark. (11) izledikleri 105 hastanın 5'inde ciddi infüzyon reaksiyonu ve yüksek titrede anti IgA antikorları saptamışlar, bu hastalara ortalama 6 yıl süre ile IgA'sı düşük IVIG preparatını ağır yan etki gözlenmeksizin uygulamışlardır.

Nörolojik Komplikasyonlar

Baş ağrısı IVIG kullananlarda %5 oranında tanımlanmaktadır. Ancak nörolojik problemleri olan olgularda kullanımı esnasında %26 ile %48 oranında sıklık tanımlayan çalışmalar mevcuttur (12,13). Bulgular genellikle hafiftir. Infüzyon hızının azaltılmasına ve analjeziklere iyi yanıt vermektedir (2).

Akut aseptik menenjit; ateş, meninjizm, bulantı, kusma bulguları ile gözlenebilir. Bulgular IVIG infüzyonundan birkaç saat ile birkaç gün sonra başlayabilir. Çoğu olguda bu klinik tablo IVIG tedavisinin yinelenmesi ile tekrarlamaktadır. Mekanizması bilinmemekle birlikte bazı olgularda eozinofili tanımlanması nedeniyle immunoallerjik temeli olduğu düşünülmektedir. Intravenöz steroidlerle profilaksi önerilmiş ancak genellikle etkisiz bulunmuştur. Semptomlar güçlü analjeziklere yanıt vermekte ve 24-48 saatte gerilemektedir. Ek tanısal testler nadiren gerekmektedir. Lomber ponksiyon yapılanlarda ise beyin omurilik sıvısında pleositoz görülmüştür. Etyolojisi kesin olmamakla birlikte beyindeki ozmotik değışiklikler ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (4,14,15).

Migren: Öyküsünde migren olanlarda İVİG tedavisi, migren atağını tetikleyebilmektedir. Bazı olgularda tedavi öncesi propranolol kullanımı yararlı bulunmuştur. Bu hastalarda aseptik menenjit de daha sık bildirilmiştir (2,16).

Renal Komplikasyonlar

Böbrek yetmezliği nadirdir ve çoğunlukla geri dönüşümlüdür. Altta yatan böbrek hastalığı olması, volem azlığı, ileri yaş risk faktörleridir (17). 1985-1998 arasında FDA'ya tüm dünyadan İVİG sonrası renal yan etkilerle ilişkili olarak yaklaşık 120 olgu bildirilmiştir (18). Kreatinin düzeyinde yükselme İVİG infüzyonundan genellikle 1-10 gün sonra başlamakta ve 2-60 günde bazal değerlere dönmektedir (19). Nadiren son dönem böbrek yetmezliği gelişebilmektedir. En sık sorumlu olan mekanizmanın ozmotik tubüler nefroz olduğu düşünülmektedir. Bu, immünglobulinin büyük agregatlar yapması nedeniyle kendisine veya sukroz gibi içerdiği stabilizan ajanlara bağlı olabilir. Bu nedenle İVİG infüzyonu öncesi kan kreatinin düzeylerinin değerlendirilmesi ve riskli olgularda sukroz içermeyen preparatların kullanımı önerilmektedir. Renal biyopsilerde ozmotik hasarlanmayı gösterecek şekilde proksimal tubüllerde şişme ve vakuolizasyon saptanmıştır (20-22). Khalil M ve ark. (23) İVİG infüzyonu sonrası akut böbrek yetersizliği gelişen bir olgularının taze idrarında makrofaj benzeri vakuollu sitoplazması olan epitelyal hücreler belirlemişler ve idrar sitolojisinin erken ozmotik nefroz tanısında yararlı olacağını ve hatta renal biopsi gereksinimini ortadan kaldırdığını bildirmişlerdir.

Hematolojik Komplikasyonlar:

İVİG infüzyonu sonrası gözlenen nötropeni hafif ve geçicidir. Birkaç günde düzelir ve klinik önemi yoktur (24). Berkovitch M ve ark. (25) İVİG alan idiopatik trombositopenik purpuralı olgularda ilk 24 saatte %36 oranında nötropeni saptamışlar ve 48 saatte kendiliğinden düzeldiğini bildirmişlerdir. Lenfopeni gelişen olgularda ise lenfosit değerleri bazal değerlerin %33 altına düşmekte ve 30 günde tedavi öncesi düzeylere ulaşmaktadır (26). Zelster D ve ark. (27) İVİG sonrası meydana gelen lökopeninin ilacın lökosit

agregasyonunu artırıcı etkisinden kaynaklandığını bildirmişlerdir.

Coombs pozitif hemolitik anemi nadir olmakla birlikte ciddi bir komplikasyondur. İVİG preparatlarındaki anti-A, anti-B kan grubu izoantikörleri ile ilişkilidir. İVİG uygulaması ile hemoglobin düzeyinde düşme olmaksızın haptoglobulinde azalma ve hafif retikülositoz gözlenmesi klinik olarak kompanze edilen hemoliz varlığını düşündürmektedir (28). Kessary-Shoham H ve ark. (29) ise İVİG preparatlarında varolan yüksek molekül ağırlıklı IgG komplekslerinin serumda komplemanı aktive ederek immün kompleksleri taklit ettiklerini ve eritrositlerin kompleman reseptörlerine (CR1) bağlanarak entrofagositoza yol açtıklarını bildirmişlerdir.

Trombotik Komplikasyonlar

İVİG kan viskozitesinde artış yaparak serebral infarkt, pulmoner emboli ve derin ven trombozu gibi trombotik ve tromboembolik olayları presipite edebilmektedir. Kriyoglobulinemi, hiperkolesterolemi, hiper-gammaglobulinemi, ileri yaş, hipertansiyon, felç öyküsü ve koroner arter hastalığı varlığı tromboz gelişimi yönünden risk faktörleridir. Bu ciddi ve bazen fatal olabilen komplikasyonlar değişik çalışmalarda %1-%3 oranında bildirilmiştir. Ancak bu olgularda tromboz gelişimi yönünden diğer risk faktörlerinin de eşlik ettiği, bu nedenle İVİG'den kaynaklanan gerçek sıklığın gerçekte daha düşük olduğu rapor edilmektedir (12,13,30-32).

Küçük miktarlarda faktör XIa'nın plazmaya eklenmesi anlamlı miktarda trombin oluşmasına yol açabilmektedir. Bu nedenle Wolberg AS ve ark. (33) bazı İVİG preparatlarında saptanan faktör XIa'nın tromboz gelişimi ile ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir.

Diğer Yan Etkiler

Hipotermi, alopesi, üveit, immün kompleks artriti gibi yan etkiler literatürde sporadik olgu sunumları şeklinde bildirilmiştir. Bunların İVİG ile ilişkisi kesin değildir ve fizyopatolojisi açıklanamamıştır (34-37). Alopesi bildirilen olgularda diffuz alopesi infüzyondan dört hafta sonra ortaya çıkmış ve dört haftada geri dönmüştür. Hipotermi, kronik lenfositik lösemili bir

olguda infüzyondan birkaç saat sonra başlamış ve bradikinin sistemi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (35). Üvert hipogammaglobulinemik bir olguda bildirilmiş ve bunun IVIG preparatında saptanan ANCA'nın sorumlu olduğu lokalize vaskülit ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Ancak aynı mekanizma ile deney hayvanlarında oluşturulamamıştır (36).

IVIG sonrası eritrosit sedimentasyon hızı, infüze edilen gammaglobulin ile rulo formasyonunun artmasına ve yüzey alanının azalmasına bağlı olarak artabilmekte ve bu artış 2-3 hafta devam edebilmektedir. IVIG preparatlarındaki izoantikorlar bir süre için serolojik testlerde kanışıklığa yol açabileceği için kan transfüzyonu planlanan olgularda kan grubunun IVIG öncesi bakılması önerilmektedir (3).

IVIG ile pasif olarak antiviral ve antibakteriyel antikorların aktarımı IVIG sonrası 30 güne kadar serolojik sonuçların etkilenmesine yol açmaktadır. Kızamık aşısına karşı antikor yanıtı standart doz IVIG sonrası 5 ay için mihne olmakta, rubella için ise bu süre 2 ay olmaktadır. Bu nedenle canlı viral aşılardan yeterli bir serokonversiyon sağlayabilmesi için immunglobulin tedavisinden 3-4 ay sonra yapılması önerilmektedir (38).

Viral Bulaşım

Hayvan veya insan kaynaklı tüm biyolojik ürünlerde viral kontaminasyon riski mevcuttur. Kan vericilerinde rutin HBsAg taramasından sonra IVIG preparatları ile geçmiş Hepatit B virüs olgusu rapor edilmemiştir. Ayrıca 1985'ten bu yana kan vericilerinde HIV antikorlarının rutin taraması ile IVIG preparatları ile HIV bulaşımı yayınlanmamıştır. Hepatit C virüs bulaşımı ise son olarak 1994'de saptanmıştır. Donör seçim kriterleri ve viral enfeksiyonlar yönünden donör taraması gibi bazı faktörler tüm kan ürünleri için olduğu gibi IVIG preparatlarının üretiminde de önemlidir. Ayrıca soğuk etanol fraksiyasyon, düşük pH'da inkübasyon, antikor aracılı virus nötralizasyonu, solvent-deterjan işlemi, ısıtma işlemi, β -propiolakton ile işlem, filtrasyon, ultraviyole ile irradiasyon gibi spesifik viral inaktivasyon basamaklarından birkaçının uygulanması ile viral güvenilirlik artırılmaktadır (39).

Hepatit C virusu dışında diğer virusların bulaşımına dair veriler olmamakla birlikte yeni ortaya çıkacak viruslar için IVIG seri numara kayıtlarının yapılması ve düzenli IVIG alıcısı olanlardan örnek kanların alınıp biriktirilmesi IVIG ile yeni bir bulaşım epizodunun hızlıca tanınip araştırılması için önemlidir (40).

IVIG infüzyonu ile ilişkili yan etkiler görüldüğü gibi çoğunlukla hafiftir ve kendi kendini sınırlayıcı niteliktedir. Başlangıç infüzyon hızı 0.5 mg/kg/dakika olarak düzenlenip 20-30 dakikalık aralıklarla doz iki katına çıkılarak maksimum 2 mg/kg/dakika hızla yan etkiler sınırlandırılabilir. Gereğinde infüzyon hızının yavaşlatılması ve analjezik, antipiretik ve kortikosteroidler ile medikal tedavi uygulaması yararlı olabilir. Ancak ağır yan etkilerin ortaya çıkmasını kolaylaştıran predispozan faktörler yönünden olguların değerlendirilmesi ve önceden monitorize edilmesi olası ciddi yan etki insidansını azaltacaktır.

KAYNAKLAR

1. Bednark J, Kadanka Z. Adverse effects of administration of intravenous human immunoglobulins. *Cas Lek Cesk* 1999;138:647-649.
2. Stangel M, Hartung HP, Marx P, et al. Side effects of high-dose intravenous immunoglobulins. *Clin Neuropharmacol* 1997;20:385-393.
3. Dalakas MC. Mechanism of action of intravenous immunoglobulin and therapeutic considerations in the treatment of autoimmune neurologic diseases. *Neurology* 1998;51:2-8.
4. Stehm ER. Human intravenous immunoglobulin in primary and secondary antibody deficiencies. *Ped Infect Dis J* 1997;16:696-707.
5. Duhem C, Dicato MA, Ries F. Side-effects of intravenous immune globulins. *Clin Exp Immunol* 1994;97:79-83.
6. Aukrust P, Froland SS, Liabakk NB, et al. Release of cytokines, soluble cytokine receptors and interleukin 1 receptor antagonist after intravenous immune globulin administration in vivo. *Blood* 1994;84:2136-2143.
7. Hachimi-Idrissi S, de Schepper J, de Waele M, et al. Type III allergic reaction after infusion of immunoglobulins. *Lancet* 1990;336:55.

8. McCluskey DR, Boyd NA. Anaphylaxis with intravenous gammaglobulin. *Lancet* 1990;336:874.
9. Burks AW, Sampson HA, Buckley RH. Anaphylactic reactions after gamma globulin administration in patients with hypogammaglobulinemia. *N Engl J Med* 1986;314:560-564.
10. Lابلau R, Morel E, Bach JF. Autoimmune diseases, IgA deficiency, and intravenous immunoglobulin treatment. *Am J Med* 1992;93:114-115.
11. Cunningham-Rundles C, Zhou Z, Mankarious S, et al. Long-term use of IgA-depleted intravenous immunoglobulin in immunodeficient subjects with anti-IgA antibodies. *J Clin Immun* 1993;13:272-278.
12. Bertorini TE, Nance AM, Homer LH, et al. Complications of intravenous gammaglobulin in neuromuscular and other diseases. *Muscle Nerve* 1996;19:388-391.
13. Brannagan TH, Nagle KJ, Lange DJ, et al. Complications of intravenous immune globulin treatment in neurologic disease. *Neurology* 1996;47:674-677.
14. Sekul EA, Culper EJ, Dalakas MC. Aseptic meningitis associated with high-dose intravenous immunoglobulin therapy: frequency and risk factors. *Ann Intern Med* 1994;121:259-262.
15. Watson JDG, Gibson J, Joshua DE, et al. Aseptic meningitis associated with high dose intravenous immunoglobulin therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:275-276.
16. Constantinescu CS, Chang AP, McCluskey LF. Recurrent migraine and intravenous immune globulin therapy. *N Engl J Med* 1993;329:583-584.
17. 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;8:1788-1794.
18. Renal insufficiency and failure associated with immune globulin intravenous therapy-United States, 1985-1998. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999;48:518-521.
19. Ahsan N. Intravenous immunoglobulin induced-nephropathy: a complication of IVIG therapy. *J Nephrol* 1998;11:157-161.
20. Zhang R, Szerlip HM. Reemergence of sucrose nephropathy: acute renal failure caused by high-dose intravenous immune globulin therapy. *South Med J* 2000;93:901-904.
21. Hansen-Schmidt S, Silomon J, Keller F. 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;28:451-453.
22. Ahsan N, Palmer BF, Wheeler D, et al. Intravenous immunoglobulin-induced osmotic nephrosis. *Arch Intern Med* 1994;154:1985-1987.
23. Khalil M, Shin HJ, Tan A, et al. Macrophage like vacuolated renal tubular cells in the urine of a male with osmotic nephrosis associated with intravenous immunoglobulin therapy. A case report. *Acta Cytol* 2000;44:86-90.
24. Tam DA, Morton LD, Stroncek DF, et al. Neutropenia in a patient receiving intravenous immune globulin. *J Neuroimmunol* 1996;64:175-178.
25. Berkovitch M, Dolinski G, Tauber T, et al. Neutropenia as a complication of intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy in children with immune thrombocytopenic purpura: common and non-alarming. *Int J Immunopharmacol* 1999;21:411-415.
26. Koffman BM, Dalakas MC. Effect of high-dose intravenous immunoglobulin on serum chemistry, hematology and lymphocyte subpopulations: assessments based on controlled treatment trials in patients with neurological diseases. *Muscle Nerve* 1997;20:1102-1107.
27. Zelster D, Fusman R, Chapman J, et al. Increased leukocyte aggregation induced by gamma-globulin: a clue to the presence of pseudoleukopenia. *Am J Med Sci* 2000;320:177-182.
28. Brox AG, Cournoyer D, Stembach M, et al. Hemolytic anemia following intravenous gammaglobulin administration. *Am J Med* 1987;82:633-635.
29. Kessary-Shoham H, Levy Y, Shoenfeld Y, et al. In vivo administration of intravenous immunoglobulin (IVIg) can lead to enhanced erythrocyte sequestration. *J Autoimmun* 1999;13:129-135.
30. Dalakas MC. High-dose intravenous immunoglobulins and serum viscosity: risk of precipitating thromboembolic events. *Neurology* 1994;44:223-226.

31. Go RS, Cali TG. Deep venous thrombosis of the arm after intravenous immunoglobulin infusion: case report and literature review of intravenous immunoglobulin-related thrombotic complications. *Mayo Clin Proc* 2000;75:83-85.
32. Elkayam O, Paran D, Milo R, et al. Acute myocardial infarction associated with high dose intravenous immunoglobulin infusion for autoimmune disorders. A study of four cases. *Ann Rheum Dis* 2000;59:77-80.
33. Wolberg AS, Kon RH, Monroe DM, et al. Coagulation factor XI is a contaminant in intravenous immunoglobulin preparations. *Am J Hematol* 2000;65:30-34.
34. Duhem C, Ries F, Dicato M. Intravenous immune globulin and hypothermia. *Am J Hematol* 1996;51:172-173.
35. Chan-Lam D, Fitzsimons EJ, Douglas WS. Alopecia after immunoglobulin infusion. *Lancet* 1987;1:1436.
36. Ayliffe W, Haeney M, Roberts SC, et al. Uveitis after antineutrophil cytoplasmic antibody contamination of immunoglobulin replacement therapy. *Lancet* 1992;339:558-559.
37. Lisak RP. Arthritis associated with circulating immune complexes following administration of intravenous immunoglobulin therapy in a patient with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Sci* 1996;135:85-88.
38. Siber GR, Werner BG, Halsey NA, et al. Interference of immune globulin with measles and rubella immunization. *J Pediatr* 1993;122:204-211.
39. Thornton CA, Ballou M. Safety of intravenous immunoglobulin. *Arch Neurol* 1993;50:135-136.
40. Bjoro K, Froland SS, Yun Z, et al. Hepatitis C infection in patients with primary hypogammaglobulinemia after treatment with contaminated immune globulin. *N Engl J Med* 1994;331:1607-1611.