

Tollerabilità delle immunoglobuline per uso endovenoso: focus sulle reazioni avverse

Rosa Maria Dellepiane, Paola Pavesi, Lorena Beilis, Micol Raimondi, Maria Cristina Pietrogrande



Parole chiave: immunoglobuline endovena, tollerabilità, reazioni avverse

Abstract

La terapia con immunoglobuline costituisce uno dei maggiori traguardi raggiunti nel campo della terapia medica, dal momento in cui le preparazioni attualmente disponibili garantiscono la piena efficienza biologica ed eliminano pressoché completamente gli aggregati responsabili di gravi effetti collaterali.

Alle reazioni avverse (ADR) connesse alla somministrazione di immunoglobuline è stato attribuito un criterio di gravità ed un criterio di intensità che le distingue in ADR lievi, moderate e severe a seconda del quadro clinico presentato dal paziente e possono comprendere complicanze renali, neurologiche e tromboemboliche.

Scopo di questo articolo è la revisione della letteratura più recente sull'argomento tollerabilità con un occhio attento a quella che è stata fino ad ora l'esperienza italiana. L'esperienza italiana più significativa sulla tollerabilità delle Immunoglobuline per uso endovenoso (IVIG) è costituita dallo studio multicentrico prospettico longitudinale condotto da 10 Centri Ospedalieri afferenti al Network Italiano per le Immunodeficienze Primitive (IPINet) che ha utilizzato un unico preparato di Immunoglobuline (IgVENA Kedrion) che rappresenta circa il 75% del mercato nazionale di IVIG. In totale l'incidenza di ADR/paziente/anno è risultata di 0,0005. Le ADR riscontrate sono state solo di lieve entità (febbre, cefalea), nel 66% dei casi avvenute nelle 24 ore successive all'infusione. È importante comunque tener presente che i rischi connessi a qualsiasi terapia non dipendono solamente dalle caratteristiche dei farmaci somministrati, ma anche dalle caratteristiche del paziente. Nei pazienti ad alto rischio la lenta velocità di infusione di IVIG non iperosmolari e l'opportuna idratazione possono prevenire l'insufficienza renale, gli eventi tromboembolici e la meningite asettica.

Le immunoglobuline, il cui primo impiego terapeutico risale al 1952 con Ogden Bruton che le utilizzò in un bambino affetto da agammaglobulinemia X-linked, costituiscono sicuramente uno dei maggiori traguardi raggiunti nel campo della terapia medica.

L'utilizzo delle immunoglobuline endovena (IVIG) è iniziato intorno agli anni '60; quelle attualmente impiegate sono cosiddette di "terza generazione" o a

"Fc intatto" (disponibili dagli anni '80), ottenute con metodiche che non modificano la molecola immunoglobulinica garantendo la piena efficienza biologica e che eliminano pressoché completamente gli aggregati responsabili di gravi effetti collaterali.

Secondo le indicazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e dell'European Medicines Agency (EMA, Agenzia per la valutazione dei pro-

Clinica Pediatrica II, Università di Milano, Fondazione IRCCS Ca' Granda

mariacristina.pietrogrande@unimi.it • rosamaria.dellepiane@policlinico.mi.it

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

dotti medicinali per l'Unione Europea) le preparazioni commerciali di IVIG derivano da un pool di più di 1000 donatori sani, contengono IgG monomeriche in concentrazione > al 95% con presenza di tutte le sottoclassi IgG in proporzione simile a quella sierica e trascurabili quantità di IgM, IgA ed altre proteine plasmatiche. Tali prodotti vengono stabilizzati attraverso l'aggiunta di zuccheri e aminoacidi. L'ampiezza del pool dei donatori garantisce l'ampio spettro anticorpale delle IVIG nei confronti di virus e batteri. La possibilità di sostituire gli anticorpi mancanti nei deficit della loro produzione, di prevenire infezioni o di modificare la patogenesi di alcune malattie immunomediate unitamente al raggiungimento per tutti i prodotti attualmente disponibili dei requisiti fondamentali di qualità (efficacia, sicurezza e tollerabilità) hanno fatto in modo che le immunoglobuline trovassero un impiego sistematico nella pratica clinica con un sempre maggior utilizzo in un numero crescente di patologie (Tab. I). Il valore terapeutico delle immunoglobuline è stato riconosciuto dal WHO che lo ha

incluso nella lista dei farmaci essenziali (*WHO Model List of Essential Medicines*, March 2007. <http://who.int/medicines/publications/EML15.pdf>).

Dal momento che il razionale di qualsiasi terapia non può prescindere dal rapporto costo/beneficio connesso con il trattamento stesso, è evidente che il crescente impiego clinico delle immunoglobuline sia stato accompagnato da un approfondito studio dei rischi di questa terapia in termini di tollerabilità e sicurezza virologica. Scopo di questo articolo è appunto la revisione della letteratura più recente sull'argomento tollerabilità con un occhio attento a quella che è stata fino ad ora l'esperienza italiana.

Tab. I. Principali condizioni patologiche che beneficiano della terapia con immunoglobuline.

Deficit primari dell'immunità umorale
<ul style="list-style-type: none"> • Agammaglobulinemia X-linked (XLA) • Immunodeficienza Comune Variabile (CVID) • Deficit sottoclassi IgG : indicazione facoltativa • Ipogammaglobulinemia transitoria del lattante: indicazione facoltativa
Immunodeficienze associate a sindromi
<ul style="list-style-type: none"> • Atassia telangiectasia (AT) • Wiskott-Aldrich (WAS)
Deficit anticorpali secondari
<ul style="list-style-type: none"> • Alcuni tumori • Trapianto di midollo osseo • Trapianto d'organo
Malattie immuno-mediate
<ul style="list-style-type: none"> • Porpora Trombocitopenica Idiopatica (PTI) • Neutropenia autoimmune • Anemia emolitica autoimmune • Malattia di Kawasaki
Malattie neurologiche
<ul style="list-style-type: none"> • Sindrome di Guillain-Barré (SGB) • Polineuropatia infiammatoria demielinizzante cronica (PIDC) • Neuropatia motoria multifocale (NMMF) • Miastenia gravis (MG)
Prevenzione e trattamento infezioni
<ul style="list-style-type: none"> • Infezioni in neonati ad alto rischio (prematuro con peso alla nascita < 2000g) • Infezioni in pazienti HIV+

Rischi connessi alla terapia con IVIG

Le reazioni avverse (ADR = *Adverse Drug Reaction*) connesse alla somministrazione di immunoglobuline sono state segnalate fin dall'inizio del loro impiego, verso la fine degli anni '70. I preparati allora disponibili differivano notevolmente per proprietà e qualità da quelli attuali, in quanto molti di essi contenevano aggregati di IgG, proteine contaminanti e piccoli peptidi derivanti dai passaggi di purificazione. Gli effetti collaterali attribuibili a queste caratteristiche dei vecchi preparati sono stati progressivamente controllati grazie al miglioramento dei processi di produzione. Sebbene attualmente le tecniche moderne di produzione abbiano permesso di superare alcune reazioni avverse e abbiano mostrato una significativa riduzione nella trasmissione di agenti patogeni virali, un'attenta sorveglianza e il diligente monitoraggio dell'andamento della terapia in termini di sicurezza virologica e tollerabilità debbono sempre rimanere al centro dell'interesse del terapeuta e della comunità scientifica.

Sicurezza

Dal momento che le immunoglobuline sono un plasma-derivato e, quindi, possibile veicolo di infezioni, la sicurezza virologica rappresenta una questione di primaria importanza.

In passato sono stati segnalati episodi sporadici di trasmissione nei confronti dei virus HBV e HCV¹; non sono stati invece riportati casi di trasmissione di HIV, presumibilmente perché alcune fasi del processo produttivo, ed in particolare il frazionamento alcolico,

hanno un elevato potere virucida nei confronti di questo virus ².

Attualmente la qualità e sicurezza delle IVIG sono garantite da procedure ormai standardizzate che prevedono selezione e screening dei donatori, controllo del materiale di partenza, sviluppo e validazione di metodi di produzione che includono specifiche fasi di rimozione e/o inattivazione virale, controllo del prodotto finito ³; tuttavia rimane la preoccupazione riguardante la trasmissione di virus molto piccoli e resistenti ai processi di inattivazione virale con solvente/detergente e calore, come l'HPVB19 (human parvovirus B19) di cui sono stati riportati casi di contagio in letteratura soprattutto in soggetti a rischio (donne in gravidanza, soggetti con immunodeficienze congenite e acquisite) ^{4,5}. Una particolare attenzione è stata posta anche nei confronti della trasmissione dei prioni, confermata per il momento solo in trasfusioni di sangue, mentre nessun caso è stato ancora segnalato con infusioni di IVIG, sebbene almeno uno studio sia stato pubblicato ⁶. A tale riguardo, negli ultimi tempi le aziende farmaceutiche hanno concentrato ulteriormente i loro sforzi sullo sviluppo e l'applicazione di specifiche tecnologie per la rimozione di questi piccoli patogeni, a garanzia della sicurezza dei preparati di IVIG.

Secondo la Direttiva Europea 2001/83/EC e successivo decreto legislativo 219/2006 ogni stato membro dell'U.E. deve sottoporre a controllo gli emoderivati prima della loro commercializzazione. Questa procedura è definita "Official Batch Release" ed è espletata dai laboratori nazionali di controllo (Istituto Superiore di Sanità per l'Italia). Il *Batch Release* delle IVIG è costituito da una valutazione critica dei protocolli di produzione e controllo forniti dalle ditte, dalla ripetizione di alcuni saggi sui campioni di prodotto finito e dei plasma pool di origine (in un sistema di qualità che prevede l'impiego di procedure opportunamente standardizzate e convalidate). A seconda dell'esito dei controlli verrà emesso un certificato di *Batch Release* o di *non compliance*, mutualmente riconosciuto da tutti gli Stati membri dell'Unione Europea.

Tollerabilità

La tollerabilità delle IVIG è legata alla comparsa o meno di reazioni avverse.

Sulla base del periodo di comparsa possono essere classificate in reazioni avverse immediate e ritardate e in base all'intensità in lievi, moderate e severe.

Reazioni avverse lievi sono: cefalea, febbre, brividi, flushing, dispnea, nausea, vomito, diarrea, dolori al dorso, disfonia, ansietà, prurito, fatica. Si tratta solitamente di fenomeni lievi e transitori, che insorgono entro 15-30 minuti dall'inizio dell'infusione e si risolvono senza sequele nel giro di breve tempo, dopo opportuna diminuzione della velocità d'infusione o temporanea sospensione della terapia. La patogenesi di questi effetti collaterali sembra essere legata all'innescò di una reazione infiammatoria indotta da aggregati di molecole IgG, che sarebbero in grado di indurre la formazione di immunocomplessi e di anafilattossine in seguito all'attivazione del complemento. Nonostante l'indubbio miglioramento della qualità dei preparati attualmente disponibili rispetto a quelli del passato, è possibile che minime quantità di contaminanti o molecole impiegate come sostanze stabilizzanti nei processi di fabbricazione inducano una reazione antigene-anticorpo, con conseguente innescò di una reazione infiammatoria. Tutte le ADR lievi possono essere prevenute somministrando al paziente paracetamolo prima dell'infusione di IVIG.

Reazioni avverse moderate sono orticaria, broncospasmo, dispnea, dolore toracico, wheezing, vertigine, mialgie o artrite; tali reazioni obbligano alla sospensione dell'infusione, richiedono o prolungano l'ospedalizzazione. Le reazioni cutanee, come l'orticaria, usualmente si risolvono 1-4 ore dopo la sospensione dell'infusione. Nelle successive infusioni è raccomandata la premedicazione con antistaminico orale e/o steroide endovena. Raramente si sono verificati casi di orticaria grave e generalizzata e casi di rash severo, diffuso, di tipo eczematoso a insorgenza ritardata 10 giorni dopo l'infusione; in questi casi si utilizza terapia steroidea topica o sistemica e la risoluzione avviene entro 1-4 settimane. In alcuni casi la premedicazione non sempre è efficace. Il meccanismo patogenetico delle reazioni cutanee è sconosciuto ma può essere dovuto a una reazione di ipersensibilità a uno o più componenti delle diverse preparazioni di IVIG ⁷.

Reazioni avverse severe sono alterazione dello stato mentale, broncospasmo, ipotensione, shock; tali reazioni richiedono l'utilizzo di adrenalina, mettono in pericolo la vita o possono provocare la morte di un individuo; inoltre può residuare disabilità o incapacità persistente o significativa. Sono stati riportati rari casi di reazione anafilattica durante infusione di IVIG; per questo motivo sono controindicate in pazienti con deficit primitivo di IgA o con positività di anticorpi

La tollerabilità delle IVIG è legata alla comparsa o meno di reazioni avverse.

Queste sono classificate in reazioni avverse immediate e ritardate, di intensità lieve, moderata e severa.

IgE o IgG anti IgA. L'incidenza globale delle reazioni anafilattiche è bassa; nei casi riportati erano presenti altri fattori di rischio come elevata velocità di infusione, alti dosaggi o soluzioni con elevato contenuto di aggregati di IgG⁸.

Inoltre, in seguito alla terapia con IVIG, possono manifestarsi complicanze renali, neurologiche o eventi trombo embolici.

Casi di **insufficienza renale acuta** associata a infusione di IVIG sono stati segnalati per la prima volta nel 1987 dopo aggiunta di zuccheri (soprattutto saccarosio) come stabilizzanti in alcuni preparati di IVIG, specialmente con la somministrazione di alte dosi⁹. Successivamente un aumentato rischio di nefrotossicità è stato segnalato anche per preparazioni con elevato contenuto di maltosio, glicina e glucosio¹⁰. Comunque la reale incidenza di alterazione della funzionalità renale associata a IVIG non è stata ancora stabilita con certezza in quanto sembrerebbe essere correlata sia a fattori di rischio legati al paziente sia alla preparazione di IVIG utilizzata¹¹.

Il quadro istologico osservato nei casi in cui è stata effettuata biopsia renale è quello di nefrosi osmotica, quadro morfologico aspecifico che può essere causato da diverse sostanze come saccarosio, destrosio, mannitolo, mezzo di contrasto radiologico. Il saccarosio viene filtrato nel tubulo prossimale per pinocitosi, le vescicole si uniscono a formare vacuoli che fondendosi con il lisosoma creano un gradiente osmotico attraverso le membrane con rigonfiamento delle cellule tubulari e conseguente restringimento, occlusione o rottura del tubulo¹². Si ipotizza che il danno renale sia associato alla riduzione dell'attività lisosomiale e che la conseguente riduzione della velocità di filtrazione determini ritardo nella degra-

dazione del saccarosio prolungando il tempo di esposizione del saccarosio nel tubulo prossimale¹³. L'insufficienza renale secondaria a nefrosi osmotica è per la maggior parte dei casi reversibile, anche se sono stati riportati casi di alterazioni tubulo-interstiziali permanenti dovuti ad un progressivo deterioramento della funzionalità renale dopo l'instaurarsi del danno¹⁴.

Ischemia renale e vasocostrizione dell'arteria renale possono anch'esse contribuire alla nefrotossicità¹².

I fattori di rischio che possono predisporre i pazienti a sviluppare nefrotossicità sono: preesistente insufficienza renale, diabete mellito, età superiore a 65 anni, ipovolemia, farmaci nefrotossici, sepsi e paraproteinemie¹³.

L'insufficienza renale acuta indotta da IVIG è reversibile nel 30-40% dei casi sospendendo l'infusione ed effettuando emodialisi. Per ridurre al minimo il rischio di nefrotossicità sono raccomandati l'uso di IVIG senza saccarosio (per prodotti contenenti saccarosio limitare la velocità d'infusione a un massimo di 50 mg/kg/ora) e il controllo periodico della funzionalità renale¹⁵.

In rari casi l'impiego di IVIG ha causato **meningite asettica**, una condizione non distinguibile sul piano clinico da una meningite infettiva o da un'emorragia intracranica. Si presenta con cefalea ad insorgenza brusca, seguita da iperpiressia, nausea, vomito, meningismo, fotofobia e dolore ai movimenti oculari. Sintomi meno frequenti sono letargia, rash, edema facciale, artralgie, linfadenite, vertigine, ipotensione, stato confusionale e convulsioni. La meningite asettica si presenta generalmente entro 24-48 ore dalla prima infusione e presenta usualmente un decorso benigno senza sequele. I sintomi durano in genere 2-7 giorni, con risoluzione spontanea¹⁶. Occasionalmente in alcuni pazienti adulti i sintomi persistono per 2 settimane¹⁷. Si verifica più frequentemente nei pazienti con immunodeficienza. All'esame chimico-fisico del liquido cerebrospinale si rilevano normale o ridotto livello di glucosio, prevalente pleiocitosi neutrofila, talvolta eosinofilia, aumento delle proteine e dei livelli di IgG. Quest'ultimo dato riflette la diffusione passiva delle IgG nel liquor cerebrospinale fino ad una settimana dopo l'infusione¹⁸. L'esame colturale è sempre risultato negativo. Il trattamento è sintomatico e non abbrevia la durata del processo infiammatorio. La meningite asettica può ripresentarsi ad infusioni successive nello stesso paziente.

La patogenesi di questo raro effetto collaterale non è completamente nota. L'ipotesi più accreditata è che

si tratti di una reazione meningea da ipersensibilità indotta da immunoglobuline allogeniche, penetrate nel compartimento intratecale e in grado di interagire con determinanti antigenici presenti sulle cellule endoteliali dei vasi meningei, innescando così una reazione infiammatoria. Tra le altre ipotesi si segnala una attivazione aspecifica del complemento scatenata da macroaggregati presenti nel prodotto infuso¹⁹.

Dai casi segnalati in letteratura, sembra che principali fattori di rischio per l'insorgenza di meningite asettica siano anamnesi positiva per emicrania, malattie autoimmuni nei bambini e infusione di alte dosi di IVIG ($\geq 1\text{g/kg}$ in 24ore)¹⁶. Nei pazienti emicranici la riduzione della velocità d'infusione, l'idratazione e la premedicazione con paracetamolo, antistaminici o eventuali altri farmaci che prevengono l'emicrania possono ridurre il rischio di insorgenza di meningite asettica. Tale efficacia non è stata provata per gli steroidi¹⁵.

Per quanto riguarda gli **eventi tromboembolici** (ET), nonostante le segnalazioni di cui si sono recentemente occupate le Autorità Regolatorie Internazionali e la Commissione Europea (Commission Decision 04.10.2010), questi sono noti da tempo come rara complicanza del trattamento con IVIG; in letteratura sono stati descritti casi di accidenti cerebrovascolari^{20 21}, embolia polmonare²², infarto del miocardio²³ e trombosi venosa profonda^{22 24} verificatisi durante o dopo trattamento con IVIG. Spesso gli ET coinvolgono le arterie di grande e medio calibro (oltre il 50% degli ET riportati in letteratura sono accidenti cerebrovascolari e infarti del miocardio) e hanno un tasso di mortalità del 20%⁵. La maggior parte degli ET descritti in letteratura si sono verificati entro 24 ore dal trattamento e molti sono avvenuti durante il primo dei 5 giorni di terapia con IVIG alla dose standard di 400mg/kg/die²⁵.

La somministrazione di IVIG può raramente causare insufficienza renale acuta, che si risolve nel 30-40% dei casi sospendendo l'infusione ed effettuando emodialisi.

Nel 1986 sono stati pubblicati i primi casi gravi e fatali di ET durante infusione di IVIG³¹. Inizialmente si pensò che questi eventi fossero rari, ma nel 2003 vennero descritti 16 casi di accidente cerebrovascolare di cui uno fatale durante trattamento con IVIG, il che suggerì che il tasso di complicanze gravi potesse essere più elevato di quanto fino a quel momento ritenuto²⁰. Nello stesso anno la *Food and Drug Administration* (FDA) obbligò i produttori di IVIG a catalogare gli ET tra i potenziali eventi avversi dichiarando: "Sono stati riscontrati eventi tromboembolici associati al trattamento con IVIG. I pazienti a rischio sono quelli con una storia pregressa di aterosclerosi, diversi fattori di rischio cardiovascolare, età avanzata, cardiopatia e/o nota o sospetta iperviscosità ematica"³². Sin dal 2000 anche EMA aveva disposto di inserire sul foglietto illustrativo delle IVIG un richiamo alla possibilità del verificarsi di questo tipo di eventi in particolari popolazioni a rischio (Core SPC for human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg) CPMP/BPWG/859/95rev.1 London, 29 June 2000).

Il meccanismo patogenetico con cui si innescano gli ET non è chiaro ma verosimilmente si verificano in soggetti che presentano la triade della trombosi di Virchow (stasi, insulto endoteliale e ipercoagulabilità). Molti degli ET riportati in letteratura infatti hanno colpito soggetti defedati, ospedalizzati e in condizioni cliniche instabili²⁵. Nei pazienti affetti da neoplasie che vengono sottoposti ad infusione di IVIG per la presenza di una immunodeficienza secondaria, aumenta di fatto il rischio di ET²⁶; inoltre la presenza di cateteri venosi centrali, provocando un'interazione tra endotelio ed immunoglobuline con conseguente vasospasmo, potrebbe causare un insulto vascolare.

Per tali ragioni i meccanismi patogenetici che sono stati proposti per spiegare l'effetto tromboembolico delle IVIG sono molteplici. Alte dosi di immunoglobuline aumentano sia in vitro che in vivo la viscosità del sangue e del siero²⁷; tale condizione può avere effetto cumulativo che può persistere in alcuni pazienti e potrebbe spiegare gli eventi trombotici che si verificano dopo molte dosi di IVIG²⁸. Le IVIG determinerebbero anche alterazione dell'attivazione citochinica con produzione localizzata di citochine vasoconstrictrici causa dell'evento tromboembolico²⁹. Inoltre indurrebbero vasospasmo arterioso³⁰ e potrebbero sia agire direttamente sull'endotelio vascolare, sia causare spasmo vascolare cerebrale con conseguente ischemia e trombosi.

Altre ipotesi patogenetiche non confermate sono la contaminazione delle IVIG con il fattore XI della coagulazione attivato, l'attivazione delle piastrine da parte delle IVIG, l'infusione passiva di anticorpi anti-fosfolipidi con le IVIG ³⁰.

Anche i fattori di rischio per l'insorgenza di ET in corso di IVIG sono molteplici. L'età avanzata è associata a maggior rischio di tromboembolia; si verificano raramente nei soggetti con meno di 50 anni ³³ e in età pediatrica i casi descritti sono estremamente rari ²¹.

La presenza di vari fattori di rischio cardiovascolare aumenta il rischio tromboembolico. Recentemente Cares et al. ³³ studiarono due gruppi di pazienti anziani della stessa età, sottoposti entrambi a trattamento con IVIG; in un gruppo si verificarono complicanze tromboemboliche, mentre l'altro fu utilizzato come controllo. Venne riscontrato che nessun fattore di rischio cardiovascolare (diabete, ipertensione, malattia coronarica, patologia cardiovascolare preesistente, tabagismo, dislipidemia) se considerato singolarmente aumentava il rischio di ET ma che la presenza di 4 o più fattori di rischio cardiovascolare aumentava significativamente il rischio tromboembolico (OR = 10,50, 90% CI: 1,91, 57,58). Tra i 2 gruppi non vi erano differenze in termini di prodotto di IVIG somministrato, utilizzo di agenti anti-trombotici e precedente trattamento con IVIG.

In seguito alla terapia con IVIG possono manifestarsi raramente eventi tromboembolici. Questi hanno un tasso di mortalità del 20% e nella maggioranza dei casi si verificano entro 24 ore dal trattamento e durante il primo dei 5 giorni di terapia con IVIG alla dose standard di 400mg/kg/die.

Elevate dosi di IVIG utilizzate nel trattamento di diverse patologie neurologiche possono causare un rapido incremento della viscosità ematica. I pazienti con polineuropatia paraproteinemica sarebbero particolarmente suscettibili ad un eccessivo aumento della viscosità ematica dal momento in cui i loro valori di viscosità ematica basali potrebbero essere più alti del normale. Tale condizione potrebbe aumentare la loro predisposizione alle complicanze tromboemboliche ³⁴. Quando la viscosità ematica aumenta di 2-3 volte rispetto ai valori di normalità si instaura una sindrome da iperviscosità. Nel paziente anziano le gammopatie monoclonali si verificano frequentemente e tale condizione in associazione ad altri fattori di rischio (alterata gittata cardiaca, lesioni aterosclerotiche con stenosi coronarica, patologie dei piccoli vasi sanguigni intracranici o alterazioni del microcircolo) potrebbero provocare, anche se raramente, episodi di ischemia transitoria o veri e propri infarti cerebrali durante infusione di IVIG ³¹. Ciò si verificherebbe a causa dell'aggregazione tra le IgG con conseguente aumento della viscosità ematica.

Infine l'alta velocità di infusione e una dose elevata di IVIG sono state segnalate dalla FDA come ulteriori fattori di rischio nei soggetti suscettibili ad ET.

Esperienza italiana

In letteratura i lavori sulla tollerabilità delle IVIG sono numerosi con diversa incidenza e gravità di ADR, a seconda delle casistiche, della metodologia, durata dello studio e numerosità del campione ³⁵⁻³⁷.

L'esperienza italiana più significativa sulla tollerabilità delle IVIG è costituita dallo studio multicentrico prospettico longitudinale ³⁸ nel quale è stato utilizzato il preparato di Immunoglobuline (Ig VENA Kedrion) che rappresenta circa il 75% del mercato nazionale di IVIG, essendo in gran parte fornito dalle Regioni nel programma nazionale di autosufficienza di emoderivati. Scopo dello studio è stato valutare: - il numero di pazienti con ADR durante infusione e nelle 24 ore successive; - il numero e gravità di ADR osservate in un anno in ciascun paziente nei 12 mesi di arruolamento. Allo studio, aperto a tutti gli ospedali italiani, hanno aderito 10 Centri Ospedalieri (tra i quali la nostra Clinica pediatrica) afferenti al Network italiano per le Immunodeficienze Primitive (IPINet) ed è stato condotto per un periodo di 18 mesi (6 mesi per l'arruolamento e 12 mesi per il follow-up successivo); la

raccolta dei dati è stata chiusa nel dicembre 2006. Tutti i pazienti sono stati trattati in ambiente ospedaliero. I dati sono stati raccolti tramite la banca dati IGVENA-PMS, creata ad hoc e strutturata secondo lo schema già consolidato delle banche dati web-based specifiche dell'AIEOP.

(Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica). Sono stati arruolati 192 pazienti (84 F, 108 M, età media 42 anni – range: 2 mesi -83 anni) di cui 143 (= 74,5%) affetti da immunodeficienza primitiva, 28 (= 14,5%) affetti da tumore con difetto umorale, 21 (= 11%) affetti da altre patologie con deficit anticorpali. Dei 192 pazienti, 178 erano già in terapia con IVIG al tempo dell'arruolamento, 32/178 (= 18%) avevano presentato in passato ADR lievi/moderate alle IVIG ed erano stati premedicati con steroidi (44%), antistaminici (28%), antistaminici+steroidi (16%), paracetamolo (12%).

Sul totale di 192 pazienti, sottoposti complessivamente a 1670 trattamenti sono state osservate 12 ADR lievi (0,7%) di cui 4 durante l'infusione (febbre in 2 pazienti, cefalea in 2 pazienti); in nessun caso l'infusione è stata interrotta (in 1 caso è stata sospesa e poi ripresa, in 2 casi è stata ridotta la velocità di infusione, in 1 caso non è stato effettuato alcun tipo di intervento). Otto reazioni avverse si sono manifestate durante le 24 ore successive all'infusione (febbre in 7 casi, cefalea in un caso), tutte risolte senza sequele. Nessuna reazione moderata o grave si è verificata.

In totale le ADR lievi sono state riscontrate in 9 pazienti su 192 (= 4,7% dei pazienti) e nel 66% sono avvenute nelle 24 ore successive all'infusione.

Ripetendo l'analisi anche sui 160 pazienti non premedicati, che hanno ricevuto complessivamente 1480 trattamenti con IVIG per un tempo cumulativo di osservazione di 87 anni, sono state osservate 7 ADR lievi di cui 3 durante infusione (febbre in 1 caso, cefalea in 2 casi) e 4 durante le 24 ore successive all'infusione (febbre in 3 casi, cefalea in 1 caso) tutte risolte senza sequele, per una incidenza totale di 0,5%. In nessun caso l'infusione è stata interrotta: in un caso di cefalea è stata sospesa e poi ripresa, in un altro caso di cefalea è stata ridotta la velocità di infusione e in un caso di febbre nessun tipo di intervento è stato effettuato sull'infusione. Nessuna reazione moderata o grave si è verificata.

In totale le ADR lievi nel gruppo di pazienti non premedicati sono state riscontrate in 7/160 pazienti (= 4,4%) con una incidenza di ADR/paziente/anno di 0,0005. Con una incidenza così bassa di ADR

viene confermata dallo studio la tollerabilità dei preparati attualmente disponibili in commercio in Italia, in particolare IgVENA, in tutti i gruppi di patologie trattate.

Farmacovigilanza

Dopo la commercializzazione del prodotto IVIG, l'unico strumento ufficiale per il monitoraggio degli effetti collaterali è costituito dalla farmacovigilanza.

Dal Dicembre 2001 in Europa è attivo il network internazionale EudraVigilance (*European Union Drug Regulatory Authorities Vigilance*) istituito dall'EMA dedicato allo scambio di informazioni sulle reazioni avverse ai prodotti medicinali autorizzati nell'ambito dell'Area Economica Europea (AEE) fra EMA, Autorità Regolatorie ed Industria Farmaceutica.

Il sistema nazionale di Farmacovigilanza fa capo all'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco), organismo di diritto pubblico che opera sulla base delle direttive e della vigilanza del Ministero della Salute e del Ministero dell'Economia e gestisce e coordina la rete telematica nazionale di farmacovigilanza (RTNF) istituita nel novembre 2001.

Secondo l'attuale D.Lgs 219/06, Titolo I, Art.1 si definiscono:

- **reazione avversa:** la reazione, nociva e non intenzionale ad un medicinale impiegato alle dosi normalmente somministrate all'uomo a scopi profilattici, diagnostici o terapeutici o per ripristinarne, correggerne o modificarne le funzioni fisiologiche;
- **reazione avversa grave:** la reazione avversa che provoca il decesso di un individuo, o ne mette in pericolo la vita, ne richiede o prolunga il ricovero ospedaliero, provoca disabilità o incapacità persistente o significativa o comporta un'anomalia congenita o un difetto alla nascita;
- **reazione avversa inattesa:** la reazione avversa di cui non sono previsti nel riassunto delle caratteristiche del prodotto la natura, la gravità o l'esito.

Tutte le sospette gravi o inattese ADR di cui i medici e gli altri operatori sanitari vengono a conoscenza nell'ambito della propria attività devono tempestivamente essere segnalate, tramite scheda unica di segnalazione spontanea (Fig. 1), al responsabile di Farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza o al responsabile di Farmacovigilanza della ASL competente per territorio o, qualora previsto, tramite la Direzione sanitaria in caso di strutture sa-

SCHEDA UNICA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA (ADR) (da compilarsi a cura dei medici o degli altri operatori sanitari e da inviare al Responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza)					
1. INIZIALI DEL PAZIENTE ____	2. DATA DI NASCITA	3. SESSO	4. DATA INSORGENZA REAZIONE	5. ORIGINE ETNICA	CODICE SEGNALAZIONE
6. DESCRIZIONE DELLA REAZIONE ED EVENTUALE DIAGNOSI* * se il segnalatore è un medico			7. GRAVITA' DELLA REAZIONE: <input type="checkbox"/> GRAVE <input type="checkbox"/> DECESSO <input type="checkbox"/> OSPEDALIZZAZIONE O PROLUNGAMENTO OSPED. <input type="checkbox"/> INVALIDITA' GRAVE O PERMANENTE <input type="checkbox"/> HA MESSO IN PERICOLO DI VITA <input type="checkbox"/> ANOMALIE CONGENITE/ DEFICIT NEL NEONATO <input type="checkbox"/> NON GRAVE		
8. EVENTUALI ESAMI DI LABORATORIO RILEVANTI PER ADR: riportare risultati e date in cui gli accertamenti sono stati eseguiti			9. ESITO <input type="checkbox"/> RISOLUZIONE COMPLETA ADR IL ___/___/___ <input type="checkbox"/> RISOLUZIONE CON POSTUMI <input type="checkbox"/> MIGLIORAMENTO <input type="checkbox"/> REAZIONE INVARIATA O PEGGIORATA <input type="checkbox"/> DECESSO IL ___/___/___ <input type="checkbox"/> dovuto alla reazione avversa <input type="checkbox"/> il farmaco può avere contribuito <input type="checkbox"/> non dovuto al farmaco <input type="checkbox"/> causa sconosciuta <input type="checkbox"/> NON DISPONIBILE		
10. AZIONI INTRAPRESE: specificare In caso di sospensione compilare i campi da 16 a 19					
INFORMAZIONI SUL FARMACO					
11. FARMACO(I) SOSPETTO (I) nome della specialità medicinale* A) _____ 12. LOTTO _____ 13. DOSAGGIO/DIE _____ 14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____ 15. DURATA DELL'USO: DAL _____ AL _____ B) _____ 12. LOTTO _____ 13. DOSAGGIO/DIE _____ 14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____ 15. DURATA DELL'USO: DAL _____ AL _____ C) _____ 12. LOTTO _____ 13. DOSAGGIO/DIE _____ 14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE _____ 15. DURATA DELL'USO: DAL _____ AL _____ <i>* Nel caso di vaccini specificare anche il numero di dosi e/o di richiamo e l'ora della somministrazione</i> 16. IL FARMACO E' STATO SOSPESO? A: sì / no B: sì / no C: sì / no 17. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE? A: sì / no B: sì / no C: sì / no 18. IL FARMACO E' STATO RIPRESO? A: sì / no B: sì / no C: sì / no 19. SONO RICOMPARSI I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE A: sì / no B: sì / no C: sì / no					
20. INDICAZIONI O ALTRO MOTIVO PER CUI IL FARMACO È STATO USATO: A: B: C:					
21. FARMACO(I) CONCOMITANTE(I), DOSAGGIO, VIA DI SOMMINISTRAZIONE, DURATA DEL TRATTAMENTO					
22. USO CONCOMITANTE DI ALTRI PRODOTTI A BASE DI PIANTE OFFICINALI, OMEOPATICI, INTEGRATORI ALIMENTARI, ECC. (specificare):					
23. CONDIZIONI CONCOMITANTI PREDISPONENTI (se il farmaco sospetto è un vaccino riportare l'anamnesi ed eventuali vaccini somministrati nelle 4 settimane precedenti alla somministrazione)					
INFORMAZIONI SUL SEGNALATORE					
24. QUALIFICA DEL SEGNALATORE			25. DATI DEL SEGNALATORE		
O MEDICO DI MEDICINA GENERALE	O PEDIATRA DI LIBERA SCELTA	NOME E COGNOME			
O MEDICO OSPEDALIERO	O FARMACISTA	INDIRIZZO			
O SPECIALISTA	O ALTRO	TEL E FAX	E-MAIL		
26. DATA DI COMPILAZIONE			27. FIRMA DEL SEGNALATORE		
28. CODICE ASL			29. FIRMA DEL RESPONSABILE DI FARMACOVIGILANZA		

Fig. 1. Scheda unica di segnalazione di sospetta reazione avversa (ADR).

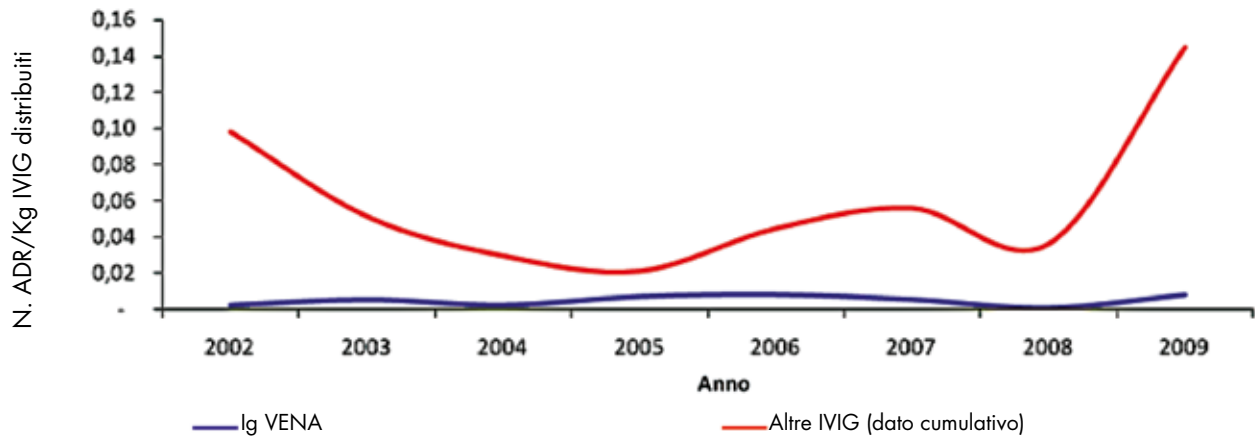


Fig. 2. Andamento nel tempo di ADR/Kg di IVIG distribuite in Italia nel periodo 2002-2009.

Dati forniti da Kedrion®. Fonti utilizzate per la costruzione del grafico: Rete Nazionale di Farmacovigilanza dell'AIFA, Marketing Research Bureau (MRB), IMS,IMFO (Intercontinental Marketing Services- Il Mercato Farmaceutico Ospedaliero).

nitare private. Queste segnalazioni, previa verifica e completezza dei dati, vengono inviate entro sette giorni all'AIFA e copia di tale segnalazione anche alla regione e all'Azienda Farmaceutica interessata. L'AIFA in campo europeo provvede che tutte le segnalazioni di ADR siano messe a disposizione dell'EMA e degli altri Stati membri della Comunità Europea entro 15 giorni solari dalla data di ricevimento della loro comunicazione; ha facoltà di sospensione, revoca o modifica di una AIC (Autorizzazione all'Immissione in Commercio), conformemente alle linee guida di cui all'art. 106, paragrafo 1 e art. 107 della Direttiva 2001/83/CE, a condizione che ne informi immediatamente l'EMA, la Commissione Europea, gli altri Stati membri della Comunità Europea e il titolare dell'AIC. L'AIFA inoltre informa tempestivamente il pubblico mediante il sito internet (www.agenziafarmaco.it) del contenuto delle segnalazioni.

I dati delle segnalazioni spontanee riportati nella RTNF confermano i risultati ottenuti nello studio multicentrico nazionale in precedenza richiamato³⁸ circa la tollerabilità del prodotto Ig VENA.

Infatti, dal confronto delle segnalazioni nazionali relative alla somministrazione di Immunoglobuline umane normali durante il periodo gennaio 2002-dicembre 2009, si osserva che il rapporto tra il numero di ADR segnalate/anno per Ig VENA Kedrion distribuita (kg) in Italia è sempre minore dello stesso rapporto relativo al totale delle altre IVIG distribuite sul nostro territorio (Fig. 2). Inoltre è da segnalare che, nel periodo di os-

servazione in oggetto, per IgVENA Kedrion non è stato riportato nessun caso di evento tromboembolico.

Conclusioni

Le recenti segnalazioni di eventi tromboembolici (ET) hanno richiamato l'attenzione sulla tollerabilità dei preparati per uso endovenoso e ci hanno stimolato ad una revisione critica della letteratura da cui emergono alcune importanti considerazioni.

I rischi connessi a qualsiasi terapia non dipendono solamente dalle caratteristiche dei farmaci somministrati ma anche dalle caratteristiche dei pazienti. Per raggiungere il miglior risultato possibile il trattamento deve essere personalizzato, tagliato su misura a seconda delle necessità e caratteristiche cliniche del paziente, scegliendo per ciascun paziente il miglior prodotto disponibile.

Mentre non ci sono attualmente significative differenze sull'efficacia, vi sono differenze evidenti nella tollerabilità e sicurezza dei prodotti così che ciascun prodotto deve essere considerato unico.

La sorveglianza delle ADR deve sistematicamente prevedere il monitoraggio fino alle 24 ore successive all'infusione³⁸. A parità di prodotto utilizzato la tollerabilità varia individualmente ed è quindi consigliabile evitare lo switching ed utilizzare sempre lo stesso prodotto per ogni paziente³⁹.

Poiché le ADR sono spesso imprevedibili, l'attenta

selezione del prodotto, la scelta della dose e della velocità di infusione in genere assicurano una buona riuscita del trattamento⁴⁰.

Per ridurre al minimo il rischio di ADR severe è necessario valutare i fattori di rischio individuali o le comorbidità ad esse predisponenti per cui sono importanti sia una attenta valutazione clinica del paziente sia una anamnesi ben fatta. Nei pazienti a rischio di insufficienza renale (diabete, insufficienza renale preesistente, deplezione di volume, sepsi, paraproteinemie, assunzione di farmaci nefrotossici) è consigliabile non somministrare prodotti con alto contenuto di zuccheri (in particolare saccarosio), alto contenuto di sodio, elevata osmolarità con alti volumi; i prodotti dovrebbero essere somministrati alla dose e alla velocità di infusione più basse possibili⁹⁻¹⁴.

I pazienti a rischio di ET hanno anamnesi positiva per stroke, ipertensione arteriosa, diabete, malattie cardiovascolari includendo ipercolesterolemia, aterosclerosi e ridotta gittata, gammopatia monoclonale, disordini della coagulazione (ipercoagulabilità), età avanzata, obesità, immobilizzazione.

Gli ET non sono prevenibili con premedicazione. Sono però raccomandate alcune precauzioni quali l'idratazione del paziente prima dell'infusione; l'eventuale uso di antiaggreganti o anticoagulanti; l'infusione di dosi non elevate di prodotti con bassi livelli di sodio e bassi valori di osmolarità; la bassa velocità di infusione^{20-28, 39}.

All'opposto i pazienti che non tollerano grossi volumi (es. scompenso cardiaco congestizio) o lunghi tempi di infusione ma non hanno altri fattori di rischio, possono beneficiare di prodotti che contengano alte quantità di IgG in volumi più bassi (formulazioni al 10%)⁴¹.

La meningite asettica è rara ma può essere correlata a rapida velocità di infusione di alte dosi di IVIG in pazienti con storia di emicrania¹⁶⁻¹⁸. Il problema può essere superato con bassa velocità di infusione, idratazione del paziente prima dell'infusione, premedicazione con farmaci che prevenivano l'emicrania³⁹.

È importante inoltre segnalare alcune note tecniche riguardanti i diversi preparati.

La ricostituzione dei prodotti liofilizzati deve essere eseguita con attenzione in quanto un vigoroso scuotimento può provocare formazione di schiuma e denaturazione delle proteine; inoltre la ricostituzione a concentrazioni più elevate per ridurre il carico di volume può aumentare la concentrazione di sodio e l'osmolarità a livelli inaccettabili. Le soluzioni ipero-

smolari possono provocare ADR severe come complicanze renali o ET⁴²⁻⁴⁵. I prodotti liquidi pronti all'uso permettono di ridurre i tempi di preparazione, ma possono richiedere refrigerazione per la conservazione e riscaldamento prima della somministrazione per ridurre il rischio di ADR.

È necessario inoltre tenere presenti, anche se rare, le malattie metaboliche. Le IVIG che contengono sorbitolo come stabilizzante non dovrebbero essere infuse in pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio per il potenziale rischio di grave e spesso fatale insufficienza epatica⁴⁶. I prodotti che contengono L-prolina e L-isoleucina come stabilizzante sono controindicate nei pazienti con iperprolinemia e malattia delle urine a sciroppo d'acero^{43 47}.

I prodotti a pH fisiologico richiedono l'aggiunta di stabilizzanti (es. zuccheri, aminoacidi come glicina o L-prolina) mentre ciò non avviene per i prodotti a pH acido. Di conseguenza i prodotti a pH acido sono indicati nei pazienti diabetici, nei pazienti a rischio di insufficienza renale e nei pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio (sorbitolo), iperprolinemia (L-prolina) o malattia delle urine a sciroppo d'acero (L-isoleucina)^{41 43}.

La ormai pluriennale esperienza nell'impiego delle IVIG ha portato alla quasi completa scomparsa delle ADR lievi legate alla eccessiva velocità di infusione e/o alla infusione di preparati a temperatura non adeguata.

Nei pazienti ad alto rischio la lenta velocità di infusione di IVIG non iperosmolari e l'opportuna idratazione possono prevenire l'insufficienza renale, gli ET e la meningite asettica.

Bibliografia

- 1 Yu MW, Mason BL, Gio ZP, et al. *Hepatitis C transmission associated with intravenous immunoglobulins*. Lancet 1995;345:1173-4.
- 2 Kempff C, Jentsch P, Poireir B, et al. *Virus inactivation during production of intravenous immunoglobulins*. Transfusion 1991;31:423-7.
- 3 Miller JCL, Patteway SR, Douglas CL. *Ensuring the pathogen safety of intravenous immunoglobulin and other human plasma derived therapeutic proteins*. J Allergy Clin Immunol 2001;108:591-4.
- 4 Erdmann DD, Anderson BC, Rorok TJ, et al. *Possible transmission of parvovirus B19 from intravenous immune globulin*. J Med Virol 1997;53:233-6.

- 5 Caress JB, Kennedy BL, Eichman K. *Safety of intravenous immunoglobulin treatment*. Expert Opin Drug Safety 2010;9:971-9.
- 6 Stucki M, Boschetti N, Schafer W, et al. *Investigation of prion and virus safety of a new liquid IVIG product*. Biologicals 2008;36:239-47.
- 7 Vacchietti G, Kerl K, Prins C, et al. *Severe eczematous skin reaction after high-dose intravenous immunoglobulin infusion*. Arch Dermatol 2006;142:213-7.
- 8 Schiavotto C, Ruggeri M, Rodeghiero F. *Adverse reactions after high-dose intravenous immunoglobulin: incidence in 83 patients treated for idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) and review of the literature*. Haematologica 1993;78(6 Suppl 2):35-40.
- 9 Dephnis E, Stylianou K, Alexandrakis M, et al. *Acute renal failure, translocational hyponatremia and hyperkalemia following intravenous immunoglobulin therapy*. Nephron Clin Pract 2007;106:cl43-8.
- 10 Sevinc A, Camci C, Buyukberber S, et al. *Intravenous gammaglobulin induced chronic renal failure in a patient with multiple myeloma*. Med Oncol 2007;24:357-9.
- 11 Katz U, Kishner I, Magalashvili D. *Long term safety of IVIg therapy in multiple sclerosis: 10 years experience*. Autoimmunity 2006;39:513-7.
- 12 Chacko B, John GT, Balakrishnan JN, et al. *Osmotic nephropathy resulting from maltose based intravenous immunoglobulin therapy*. Ren Fail 2006;28:193-5.
- 13 Dickenmann M, Oetti T, Mihatsch MJ. *Osmotic nephrosis: acute kidney injury with accumulation of proximal tubular lysosomes due to administration of exogenous solutes*. Am J Kidney Dis 2008;51:491-503.
- 14 Bollee G, Anglicheau D, Loupy A, et al. *High-dosage intravenous immunoglobulin associated macrovacuoles are associated with chronic tubulointerstitial lesion worsening in renal transplant recipients*. Clin J Am Soc Nephrol 2008;3:1461-8.
- 15 Gurcan HM, Ahmed AR. *Frequency of adverse events associated with intravenous immunoglobulin therapy in patients with pemphigus and pemphigoid*. Ann Pharmacother 2007;41:1604-10.
- 16 Hamrock DJ. *Adverse events associated with intravenous immunoglobulin therapy*. Int Immunopharmacol 2006;6:535-42.
- 17 Obando I, Duran I, Martin-Rosa L, et al. *Aseptic meningitis due to administration of intravenous immunoglobulin with an unusually high number of leukocytes in cerebrospinal fluid*. Pediatr Emerg Care 2002;18:429-32.
- 18 Dalakas MC. *Mechanisms of action of IVIG and therapeutic considerations in the treatment of acute and chronic demyelinating polyneuropathies*. Neurology 2002;59(12 Suppl 6):S13-21.
- 19 Nettis E, Calogiuri G, Colanardi MC, et al. *Drug-induced aseptic meningitis*. Curr Drug Targets Immune Endocr Metab Disord 2003;3:143-9.
- 20 Caress JB, Cartwright MS, Donofrio PD, et al. *The clinical features of 16 cases of stroke associated with administration of IVIG*. Neurology 2003;60:1822-4.
- 21 Wada Y, Kamei A, Fujii Y, et al. *Cerebral infarction after high-dose intravenous immunoglobulin therapy for Kawasaki disease*. J Pediatr 2006;148:399-400.
- 22 Lee YI, Shin JU, Lee J, Kim K, et al. *A case of deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism after intravenous immunoglobulin therapy*. J Korean Med Sci 2007;22:758-61.
- 23 Tan S, Tambar S, Chohan S, et al. *Acute myocardial infarction after treatment of thrombocytopenia in a young woman with systemic lupus erythematosus*. J Clin Rheumatol 2008;14:350-2.
- 24 Go RS, Call 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;75:83-5.
- 25 Paran D, Herishanu Y, Eljayam O, et al. *Venous and arterial thrombosis following administration of intravenous immunoglobulins*. Blood Coagul Fibrinolysis 2005;16:313-8.
- 26 Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. *Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients*. J Clin Oncol 2006;24:484-90.
- 27 Steinberger BA, Ford SM, Coleman TA. *Intravenous immunoglobulin therapy results in post-infusional hyperproteinemia, increased serum viscosity, and pseudohyponatremia*. Am J Hematol 2003;73:97-100.
- 28 White DA, Leonard MC. *Acute stroke with high-dose intravenous immunoglobulin*. Am J Health-Syst Pharm 2007;64:1611-4.
- 29 Sherer Y, Levy Y, Langevitz P, et al. *Adverse effects of intravenous immunoglobulin therapy in 56 patients with autoimmune diseases*. Pharmacology 2001;62:133-7.
- 30 Wolberg AS, Kon RH, Monroe DM, et al. *Coagulation factor XI is a contaminant in intravenous immunoglobulin preparations*. Am J Hematol 2000;65:30-4.
- 31 Woodruff RK, Grigg AP, Firkin FC, et al. *Fatal thrombotic events during treatment of autoimmune thrombocytopenia with intravenous immunoglobulin in elderly patients*. Lancet 1986;2:217-8.
- 32 U.S. Food and Drug Administration. 16 October 2003. Available from: <http://www.fda.gov/cber/ltr/igiv101603.htm>. [Accessed 13 October 2005].

- 33 Caress JB, Hobson-Webb L, Passmore LV, et al. *Case-control study of thromboembolic events associated with IV immunoglobulin*. J Neurol 2009;256:339-42.
- 34 Dalakas MC. *High-dose intravenous immunoglobulin and serum viscosity: risk of precipitating thromboembolic events*. Neurology 1994;44:223-6.
- 35 Berger M, Pinciario PJ. *Safety, efficacy and pharmacokinetics of Flebogamma 5% (Immune globulin intravenous human for replacement therapy in Primary Immunodeficiency Diseases)*. J Clinical Immunology 2004;24:389-96.
- 36 Chapel HM, Spikett GP, Ericson D, et al. *The comparison of the efficacy and safety of intravenous versus subcutaneous immunoglobulin replacement therapy*. J Clinical Immunology 2000;20:94-100.
- 37 Brennan VM, Salome-Bentley NJ, Chapel HM; Immunology Nurses study. *Prospective audit of adverse reactions occurring in 459 primary antibody-deficient patients receiving intravenous immunoglobulin*. Clin Exp Immunol 2003;133:247-51.
- 38 Soresina A, Ugazio AG. *Terapia con immunoglobuline per via endovenosa: studio prospettico di sorveglianza degli effetti collaterali*. RIAP 2007;21(5):37-45.
- 39 Chérin P, Cabane J. *Relevant criteria for selecting an intravenous immunoglobulin preparation for clinical use*. Biodrugs 2010;24:211-23.
- 40 Gelfand EW. *Differences between IGIV products: impact on clinical outcome*. Int Immunopharmacol 2006;6:592-9.
- 41 Shah S. *Pharmacy considerations for the use of IGIV therapy*. Am J Health Syst Pharm 2005;62(16 Suppl. 3):S5-11.
- 42 Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, et al. *Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology*. J Allergy Clin Immunol 2006;117 (4 Suppl):S525-53.
- 43 Nydegger UE, Sturzenegger M. *Adverse effects of intravenous immunoglobulin therapy*. Drug Saf 1999;21:171-85.
- 44 Shah S, Vervan M. *Use of IV immune globulin and occurrence of associated acute renal failure and thrombosis*. Am J Health-Sys Pharm 2005;62:720-5.
- 45 Lemm G. *Composition and properties of IVIg preparations that affect tolerability and therapeutic efficacy*. Neurology 2002;59(Suppl.):S28-32.
- 46 European Medicines Agency. *European Public Assessment Report. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation*. Flebogammadif. 2009 [online]. Available from:URL:<http://www.emea.europa.eu/humandox/Humans/EPAR/flebogammadif/flebogammadif.htm> [Accessed 2009 Sep 4].
- 47 CLS Bhering UK Limited. *Sandoglobulin NF liquid, 120 mg/mL solution for infusion*. Haywards Health: CSL Bhering UK Limited, 2008.

La versione inglese dell'articolo è disponibile on-line sul sito www.riap.it.



Struttura tridimensionale di un anticorpo in cui si riconoscono due catene pesanti (rosso e blu) e due catene leggere (verde e giallo).