

**TABELLA 1. INDICAZIONI APPROVATE PER L'IMPIEGO DELLE IMMUNOGLOBULINE UMANE PER VIA ENDOVENOSA (IVIg, IGEV)**

Indicazione 2021	Nota	Alternativa	
<b>TERAPIA SOSTITUTIVA IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE (IEI)</b>			
Immunodeficienza primitiva (PID: agammaglobulinemia e ipogammaglobulinemia congenita; immunodeficienza comune variabile; immunodeficienza combinata grave; sindrome di Wiskott Aldrich)	Con diagnosi postasecondo i criteri internazionali*	Nessuna [Privigen per i casi con pregressa intolleranza / reazione alle Ig]	<p>European Society for Immunodeficiencies: (ESID) <a href="https://esid.org">https://esid.org</a></p> <p>Perez EE, Orange JS, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2017;139:S1–46.</p> <p>Hanitsch L, Baumann U, et al. Treatment and management of primary antibody deficiency: German interdisciplinary evidence-based consensus guideline. <i>Eur J Immunol</i> 2020, <a href="http://dx.doi.org/10.1002/eji.202048713">http://dx.doi.org/10.1002/eji.202048713</a></p> <p>EMA 2021 Guideline on core SmPC for human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg)</p>
<b>TERAPIA SOSTITUTIVA IMMUNODEFICIENZE SECONDARIE /PAZIENTI IMMUNOCOMPROMESSI</b>			
Immunodeficienze secondarie (SID, associate a disturbi linfoproliferativi)	<p>In caso di IgG sieriche <math>\leq 400</math> mg/dl e infezioni gravi (una infezione maggiore o infezioni ricorrenti) e fallimento della profilassi antibiotica</p> <p>L'interruzione delle IVIg può essere presa in considerazione per i pazienti che sono liberi da infezione da &gt; 6 mesi e con recupero dei livelli di IgG sieriche</p>	Antibiotici (terapia e profilassi) Igiene rigorosa	<p>EMA 2021 Guideline on core SmPC for human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg)</p> <p>Oscier D, Dearden C, et al. Guide-lines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia. <i>Br J Haematol</i> 2012;159:541–64.</p> <p>Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol</i>. 2015;26:v78–84.</p> <p>Shah N, Mustafa SS, Vinh DC. Management of secondary immunodeficiency in hematological malignancies in the era of modern oncology. <i>Crit Rev Oncol Hematol</i>. 2023; 181:103896. 2022.103896.</p> <p>Morrison VA. Prevention of infections in patients with chronic lymphocytic leukemia. <i>Post TW, ed. UpToDate</i>. Waltham, . Accessed May 25, 2022.</p>

**MODULAZIONE DELLA RISPOSTA IMMUNITARIA**

<p>Malattia di Kawasaki</p>	<p>IVIg 2g/kg (max 80 g) in unica somministrazione + ASA; eventuale 2° ciclo IVIg 2 g/kg nei non-responders al 1°</p> <p>Considerare steroide ad alte dosi in pazienti ad alto rischio (metilprednisolone e.v. 10-30 mg/kg/die, max 1 g/die, per 3 giorni consecutivi o metilprednisolone 0.8 mg/kg ogni 12 ore, max 60 mg/die, per 5-7 giorni con successivo decalage per os)</p>	<p>Infliximab Anakinra</p>	<p>De Graeff N, Groot N, Ozen S, et al. European Consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of Kawasaki disease-the SHARE initiative. <i>Rheumatology</i> 2019; 58(4):672-682.</p> <p>Broderick C, Kobayashi S, Suto M, Ito S, Kobayashi T. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2023;1(1):CD014884.</p> <p>Eleftheriou D, Moraes YC, Purvis C, et al. Multi-centre, randomised, open-label, blinded endpoint assessed, trial of corticosteroids plus intravenous immunoglobulin (IVIg) and aspirin, versus IVIg and aspirin for prevention of coronary artery aneurysms (CAA) in Kawasaki disease (KD): the KD CAA prevention (KD-CAAP) trial protocol. <i>Trials.</i> 2023;24(1):60.</p> <p>Marchesi A, Rigante D, Comaz R et al. Revised recommendations of the Italian Society of Pediatrics about the general management of Kawasaki Disease. <i>It J Ped</i> 2021; 47:16.</p> <p>Kone-Paut I, Tellier S, Belot A et al. Open label, Phase II Study with Anakinra in intravenous immunoglobulin-Resistant Kawasaki Disease. <i>Arthritis Rheum</i> 2021;73(1):151-161.</p>
<p>Neuropatia motoria multifocale (MMN)</p>	<p>Induzione 2g/Kg suddivisi in 5 giorni consecutivi; successivamente secondo decorso Clinico</p> <p>Dose iniziale: 2 g/kg suddivisi in 2-5 giorni consecutivi. Dose di mantenimento: 1 g/kg ogni 2-4 settimane o 2 g/kg ogni 4-8 settimane.</p> <p>L'effetto del trattamento deve essere valutato dopo ogni ciclo; se non si osserva alcun effetto del trattamento dopo 6 mesi, il trattamento deve essere interrotto.</p>	<p>Immunoglobuline s.c.</p>	<p>European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society--First Revision. <i>J Peripher Nerv Syst.</i> 2010 Mar;15(1):1-9.</p> <p>Dalakas MC. Update on Intravenous Immunoglobulin in Neurology: Modulating Neuro-autoimmunity, Evolving Factors on Efficacy and Dosing and Challenges on Stopping Chronic IVIg Therapy. <i>Neurotherapeutics.</i> 2021 Oct;18(4):2397-2418.</p>

<p>Poliradiculoneuropatia infiammatoria demielinizante cronica (CIDP)</p>	<p>Dose secondo decorso clinico</p> <p>La dose iniziale raccomandata di IVIg è di 2 g/kg; tuttavia, nei pazienti che necessitano di IVIg a lungo termine, la necessità del trattamento deve essere periodicamente rivalutata e le dosi e le frequenze devono essere personalizzate.</p>	<p>Corticosteroidi, immunosoppressori, Immunoglobuline s.c., plasma exchange</p>	<p>Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision. <i>J Peripher Nerv Syst.</i> 2022 Mar;27(1):94.</p> <p>Dalakas MC. Update on Intravenous Immunoglobulin in Neurology: Modulating Neuro-autoimmunity, Evolving Factors on Efficacy and Dosing and Challenges on Stopping Chronic IVIg Therapy. <i>Neurotherapeutics.</i> 2021 Oct;18(4):2397-2418.</p> <p>Stino AM, Naddaf E, Dyck PJ, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy-Diagnostic pitfalls and treatment approach. <i>Muscle Nerve.</i> 2021 Feb;63(2):157-169.</p> <p>Querol L, Lleixà C. Novel Immunological and Therapeutic Insights in Guillain-Barré Syndrome and CIDP. <i>Neurotherapeutics.</i> 2021 Oct;18(4):2222-2235.</p>
<p>Porpora trombocitopenica idiopatica (PTI)</p>	<p>In bambini o adulti ad alto rischio di emorragie o primadi interventi chirurgici. In gravidanza per la madre prima del parto (non per il neonato). Se PLT &lt;10.000/mmc o se clinica emorragica</p> <p>Esistono due schemi terapeutici alternativi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,8-1 g/kg somministrati il giorno 1; questa dose può essere ripetuta una volta entro 3 giorni.</li> <li>• 0,4 g/kg somministrati giornalmente per 2-5 giorni. Il trattamento può essere ripetuto in caso di ricaduta.</li> </ul>	<p>RTX, Agonisti del recettore della trombopoietina (TPOra)</p>	<p>Neunert CE, Cooper N. Evidence-based management of ITP: ASH guideline update. <i>Hematology Am Soc Hematol Educ Program</i>2018; 2018:568-75.</p> <p>Vianelli N, Auteri G, Buccisano F, et al. Refractory primary immune thrombocytopenia (ITP): current clinical challenges and therapeutic perspectives. <i>Ann Hematol.</i> 2022; 101(5):963-978.</p> <p>ACOG Practice Bulletin No. 207: Thrombocytopenia in Pregnancy. <i>Obstet Gynecol.</i> 2019;133(3):e181-e193.</p> <p>Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. <i>Blood Adv.</i> 2019;3(23):3829-3866.</p> <p>Provan D, Arnold D M, Bussel JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. <i>Blood Adv</i> 2019; 3(22): 3780-3817</p>

<p>Sindrome di Guillain Barré</p>	<p>Non è indicato eseguire un secondo ciclo di IVIg nei pazienti che non migliorano dopo un primo ciclo di trattamento</p> <p>0,4 g/kg/die per 5 giorni (possibile ripetizione in caso di recidiva)</p>	<p>Plasma Exchange</p>	<p>Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA. IVIg for Guillain-Barre syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2014 [CD002063].</p> <p>Walgaard C, Jacobs BC, Lingsma HF, et al. Second intravenous immunoglobulin dose in patients with Guillain-Barré syndrome with poor prognosis (SID-GBS): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Neurol. 2021 Apr;20(4):275-283.</p> <p>Rajabally YA. Immunoglobulin and Monoclonal Antibody Therapies in Guillain-Barré Syndrome. Neurotherapeutics. 2022;19(3):885-896.</p> <p>Querol L, Lleixà C. Novel Immunological and Therapeutic Insights in Guillain-Barré Syndrome and CIDP. Neurotherapeutics. 2021;18(4):2222-2235.</p> <p>Magy L, Frchet S. Therapeutic issues in Guillain-Barré syndrome. Expert Rev Neurother 2023;23:549-557</p>
<p>Allotraspianto di cellule staminali ematopoietiche: ipogammaglobulinemia</p>	<p>SCIg 0.5 g/kg/settimana, da sette giorni prima del trapianto fino a tre mesi dopo il trapianto</p> <p>IVIg 0.5 g/kg/mese, fino a che i livelli di anticorpi non ritornino normali.</p>		<p>AIFA – Documento di indirizzo sull'uso delle immunoglobuline umane in condizioni di carenza, 22 febbraio 2022</p>

N.B. il solo riscontro di “ipogammaglobulinemia” non è criterio sufficiente per la somministrazione di Ig. Occorrono che siano soddisfatti i criteri internazionali per la diagnosi dei deficit anticorpali primitivi. [European Society for immunodeficiencies (ESID). Common variable immunodeficiency diagnostic criteria. <https://esid.org/Working-Parties/Clinical-Working-Party/Resources/Diagnostic-criteria-for-PID2#Q3>.]

N.B. Nella sepsi si impiegano preparati arricchiti in IgM (Pentaglobin®) distinti dalle “classiche” Ig endovena.