

**TABELLA 2. INDICAZIONI OFF LABEL A MEDIA/ ALTA PRIORITÀ
DA VALUTARE NEI SINGOLI CASI, DOPO FALLIMENTO DEI TRATTAMENTI APPROVATI O IN CASO DI CONTROINDICAZIONE
ALL'IMPIEGO DEGLI STESSI**

CONDIZIONE	TERAPIA DI RIFERIMENTO	SCHEMA IVIG	NOTE
IMMUNOLOGIA			
Deficit secondari da farmaci con infezioni ricorrenti	<p>Profilassi antibiotica per almeno tre mesi</p> <p>Il livello ideale di immunoglobuline per prevenire le infezioni è individualizzato e determinato nel tempo e la sostituzione dovrebbe essere presa in considerazione per coloro che presentano un rischio di infezione elevato o che presentano infezioni ricorrenti. Se è necessaria la sostituzione, negli adulti è raccomandata una dose iniziale di 400-600 mg/kg ogni 3-4 settimane, con un obiettivo IgG minimo > 400 mg/dL. Se un paziente continua ad avere infezioni ricorrenti nonostante l'integrazione mensile, la dose o la frequenza può essere aumentata o può essere presa in considerazione la somministrazione sottocutanea.</p> <p>Monitoraggio mensile delle IgG sieriche totali per almeno i primi tre mesi dopo l'infusione di cellule T CAR. I pazienti con IgG ≤ 400 mg/dl entro i primi tre mesi dovrebbero essere presi in considerazione per l'integrazione, soprattutto se presentano infezioni</p>	<p>In caso di IgG sieriche <400 mg/dl - e infezioni ricorrenti e fallimento della profilassi antibiotica.</p> <p>IVIg 0.4 - 0.6 g/kg/mese per 3 mesi nella post-CAR-T se IgG sieriche <4 g/L</p>	<p>Kado R, Sanders G, et al. Diagnostic and therapeutic considerations in patients with hypogammaglobulinemia after rituximab therapy. <i>Curr Opin Rheumatol</i> 2017; 29(3):228-233.</p> <p>Lancman G, Lozada K, et al. Efficacy of Intravenous Immunoglobulin for Preventing Infections in Patients with Multiple Myeloma. <i>Clin Lymphoma Myeloma Leuk</i> 2021; 21(5):e470-e476.</p> <p>Hill JA, Giralt S, et al. CAR-T - and a sideorder of IgG, to go? - Immunoglobulin replacement in patients receiving CAR-T cell therapy. <i>Blood Rev</i> 2019;38:100596.</p> <p>Hill JA, Krantz EM, et al. Durable preservation of antiviral antibodies after CD19-directed chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy. <i>Blood Adv</i> 2019;3:3590-601.</p> <p>Wat J, Barmettler S. Hypogammaglobulinemia After Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy: Characteristics, Management, and Future Directions. <i>J Allergy Clin Immunol Pract</i>. 2022;10(2):460-466.</p>

	batteriche gravi o ricorrenti.		
Malattie autoimmuni indotte da SARS-CoV-2 o da vaccinazione anti-COVID-19, patologie trombotiche, VITT	Corticosteroidi	IVIg 0.4-0.5g/kg per 2-5 gg/mese per 3 mesi, poi rivalutazione	Manganotti P, Furlanis G, et al. Intravenous immunoglobulin response in new-onset refractory status epilepticus (NORSE) COVID-19 adult patients. <i>J Neurol</i> 2021;11:1-5. Danieli MG, Piga MA, Paladini A, et al. Intravenous immunoglobulin as an important adjunct in the prevention and therapy of Coronavirus 2019 disease. <i>Scand J Immunol</i> 2021;94(5):e13101.
Malattie autoimmuni o immunomediate gravi (vascoliti ANCA associate, sclerosi sistemica, miopatie infiammatorie idiopatiche)	Per la prevenzione delle ricorrenze infettive: profilassi antibiotica In caso di IgG sieriche <400 mg/dl - e infezioni ricorrenti e fallimento della profilassi antibiotica	Come Ig RT: IVIg 0.4 - 0.6 g/kg/mese per 3 mesi, poi rivalutazione	Shah S, Jaggi K, et al. Immunoglobulin levels and infection risk with rituximab induction for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. <i>Clin Kidney J</i> 2017;10:470-4. Kant S, Azar A, Gapud EJ, et al. Subcutaneous Immunoglobulin for Antibody Deficiency in Antineutrophil Cytoplasmic Anti-body (ANCA)-associated Vasculitis. <i>Cureus</i> 2019;11:e6367. Chung SA, Langford CA, Maz M, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. <i>Arthritis Rheum</i> 2021;73(8):1366-1383.
Malattie autoimmuni o immunomediate gravi (vascoliti ANCA associate, sclerosi sistemica, miopatie infiammatorie idiopatiche)	Per la malattia di base: PDN, immunosoppressori	Nella malattia refrattaria o in gravidanza Terapia immunomodulante: IVIg 0.4-0.5g/kg per 2-5 gg/mese (oppure 1 g/kg al giorno per 2 giorni consecutivi ogni 4 settimane o 2 g/kg in dose singola ogni 4 settimane) per 3 mesi, poi rivalutazione	Fortin PM, Tejani AM, et al. Intravenous immunoglobulin as adjuvant therapy for Wegener's granulomatosis. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2013 [CD007057]. Yates M, Watts RA, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. <i>Ann Rheum Dis</i> 2016;75:1583-94. Chung SA, Langford CA, Maz M, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. <i>Arthritis Rheum</i> 2021 Aug;73(8):1366-1383.
Neuropatia periferica in corso di vascolite dei piccoli vasi (EGPA)	PDN, immunosoppressori	Terapia immunomodulante: IVIg 0.4-0.5g/kg per 2-5 gg/mese per 3 mesi, poi rivalutazione	Groh M, Pagnoux C, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg- Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. <i>Eur J Intern Med</i> 2015;26:545-53. Chung SA, Langford CA, Maz M, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. <i>Arthritis Rheum</i> 2021;73(8):1366-1383.

Vascoliti non-ANCA associate	PDN, immunosoppressori	Per la orticaria vascolitica: IVIg 0.4-0.5g/kg per 2-5 gg/mese per 3 mesi, poi rivalutazione	Isobe M, Amano K, et al. JCS 2017 Guideline on Management of Vasculitis Syndrome- Digest Version. Circ J 2020;84:299-359.
NEUROLOGIA			
Encefaliti autoimmuni in età pediatrica (definite, possibili, probabili)	Corticosteroidi, plasma exchange, immunosoppressori	IVIg 2 g/kg (max 80 g) a cadenza mensile per almeno 6 mesi	Nosadini M, Mohammad SS, Ramanathan S, et al. Immune therapy in autoimmune encephalitis: a systematic review. Expert Rev Neurother 2015;15(12):1391-419.
Encefaliti ed encefalomieliti autoimmuni (paraneoplastiche e non paraneoplastiche; esclusa la Sclerosi Multipla, comprese ADEM e NMOSD)	Corticosteroidi, plasma exchange, immunosoppressori (per la terapia di mantenimento: anche Ac monoclonali)	IVIg 2 g/Kg suddivisi in 5 giorni consecutivi in associazione a corticosteroidi (ed eventualmente ad immunosoppressori), fino a 3-6 cicli	Abboud et al. Autoimmune encephalitis: proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management. 2021; 92: 757-768 Dalakas MC. Update on intravenous immunoglobulin in neurology: modulating neuro-autoimmunity, evolving factors on efficacy and dosing and challenges on stopping chronic IVIg therapy. Neurotherapeutics 2021; 18: 2397-2418
Miastenia grave; sindrome miastenica di Lambert-Eaton (LEMS)	a) Crisi miastenica: TPE (648/1996) b) Terapia cronica: solo se corticosteroidi, immunosoppressori, compresi Ac monoclonali, sono non efficaci o controindicati	Crisi miastenica: IVIg 2g/kg suddivisi 5 giorni consecutivi associati a corticosteroidi e/o immunosoppressori Dose di mantenimento secondo decorso clinico	Ipe TS, Davis AR, Raval JS. Therapeutic Plasma Exchange in Myasthenia Gravis: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis of Comparative Evidence. Front Neurol 2021; 12:662856. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update Neurology 2021;96(3): 114-122. Stetefeld H, Schroeter M. Standard of Procedure: Myasthenic Crisis Neurological Research and Practice 2019; 1:19
Miopatie infiammatorie (Polimiosite, Dermatomiosite, Miositi immunomediate)	Corticosteroidi, immunosoppressori	IVIg 0.4-0.5g/kg per 2-5 gg/mese per 3-6 mesi, ev. seguiti da mantenimento con SCIg 0.4 g/kg/mese per 12 mesi	Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. N Engl J Med. 1993;329(27):1993-2000. Marie I, et al. Intravenous immunoglobulins for steroid-refractory esophageal involvement related to polymyositis and dermatomyositis: a series of 73 patients. Arthritis Care Res (Hoboken). 2010;62(12):1748-55.
Sindrome della persona rigida	Corticosteroidi, plasma exchange, immunosoppressori, terapia sintomatica (benzodiazepine, baclofene)	IVIg 1g/kg per 2 giorni consecutivi al mese per 3 mesi. Rivalutazione dopo 3 mesi	Dade M, Berzero G, et al. Neurological Syndromes Associated with Anti-GAD Antibodies. Int J Mol Sci. 2020; 21(10):3701. Ortiz JF, Ghani MR, et al. Stiff-Person Syndrome: A Treatment Update and New Directions. Cureus 2020; 12(12):e11995.
DERMATOLOGIA			
Malattie bollose immuno-mediate o autoimmuni	Corticosteroidi, RTX, immunosoppressori, TPE	RTX come prima linea, IVIg per i non responders al RTX.	Murrell DF, Pena S, et al. Diagnosis and management of pemphigus: Recommendations of an international panel of

Pemfigo foliaceo e volgare, refrattario:		IVlg 0.4-0.5g/kg per 2-5 gg/mese per 3 mesi, poi rivalutazione IVlg: 2 g/kg somministrati in dosi suddivise in 2-5 giorni consecutivi (p. es., 400 mg/kg una volta al giorno per 5 giorni) ogni 4 settimane.	experts. J Am Acad Dermatol 2020;82:575-85. Joly P, Horvath B, Patsatsi A, et al. Updated S2K guidelines on the management of pemphigus vulgaris and foliaceus initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34(9):1900-1913. Murrell DF, Peña S, Joly P, et al. Diagnosis and management of pemphigus: recommendations of an international panel of experts. J Am Acad Dermatol. 2020;82(3):575-585.e1.
Orticaria grave e refrattaria	Antistaminici, corticosteroidi, ciclosporina, H2-antagonisti, antidepressivi triciclici	IVlg 0.4-0.5g/kg per 2-5 gg/mese per 3 mesi, poi rivalutazione	Enk A H, Hadaschik, et al. European Guidelines (S1) on the use of high-dose IVlg in dermatology. J Eur Acad Dermatol 2016; 30: 1657-69. Emre S. Intravenous immunoglobulin treatment: Where do dermatologists stand? Dermatol Ther 2019; 32:e12854. Hadaschik E, Eming R, French LE, et al. European Guidelines (S1) on the use of high-dose intravenous immunoglobulin in dermatology. Hautarzt. 2020;71(7):542-552. German.
Orticaria vascolitica	PDN, immunosoppressori	IVlg 0.4-0.5g/kg per 2-5 gg/mese per 3 mesi, poi rivalutazione	Isobe M, Amano K, et al. JCS 2017 Guideline on Management of Vasculitis Syndrome- Digest Version. Circ J 2020;84:299-359.
Sindrome di Stevens Johnson, Epidermolisi tossica (TEN, necrolisi epidermica tossica)	Immunosoppressori	IVlg (3 g/kg/ciclo) come terapia di prima linea	Enk AH, Hadaschik EN, et al. European Guidelines on the use of high-dose intravenous immunoglobulin in dermatology. J Eur Acad Dermatol Venereol 2016; 30:1657-69. Wang CW, Yang LY, et al. Randomized, controlled trial of TNF-alpha antagonist in CTL-mediated severe cutaneous adverse reactions. J Clin Invest 2018;128:985-96. Gilbert M, Scherrer LA. Efficacy and safety of cyclosporine in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Dermatol Ther 2019;32 [e12758].
PEDIATRIA			
anti-MOG-ADEM e NMOSD nei bambini	TPE corticosteroidi, immunosoppressori, anticorpi monoclonali	IVlg 0.4-0.5 g/kg per 2-5 gg per un ciclo; in età pediatrica: IVlg 2 g/kg (max 80 gr) a cadenza mensile	Hacohen Y, Banwell B. Treatment Approaches for MOG-Ab-Associated Demyelination in Children. Curr Treat Options Neurol 2019;21:2. Bruijstens A, Wendel EM, Lechner C, et al. E.U. paediatric MOG consortium consensus: Part 5 - Treatment of paediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders. Eur J Paediatr Neurol 2020; 29:41-53.
Dermatomiosite idiopatica giovanile	Corticosteroidi, metotrexate/ ciclosporina A	IVlg 2 gr/gg (max 80 g) a cadenza mensile	Lam CG, Manlhiot C, Pullenayegum EM et al. Efficacy of intravenous Ig therapy in juvenile dermatomyositis. Ann Rheum Dis 2011;70(12):2089-2094.

			<p>Huber AM, Kim S, Reed AM et al. Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Consensus Clinical Treatment Plans for Juvenile Dermatomyositis with Persistent Skin Rash. <i>J Rheumatol</i> 2017;44(1):110-116.</p> <p>Liu K, Tomlinson G, Reed AM et al. Pilot study of the Juvenile Dermatomyositis Consensus Treatment Plans: a CARRA Registry Study. <i>J Rheumatol</i> 2021;48(1):114-122.</p>
Emocromatosi neonatale (GALD): trattamento e profilassi	Cocktail antiossidante, Trapianto epatico	<p>Nel neonato: IVIg 1 g/kg +/- exanguinotrasfusione</p> <p>In gravidanza: IVIg 1 g/kg/sett dalla 14-18 settimana di gestazione</p>	<p>Yeh PJ, Huang SF, Chiang MC, et al. Efficacy of Intravenous Immunoglobulin/Exchange Transfusion Therapy on Gestational Alloimmune Liver Disease. <i>Front Pediatr</i> 2021; 9:680730.</p> <p>Feldman AG, Whittington PF. Neonatal hemochromatosis. <i>J Clin Exp Hepatol</i> 2013;3(04):313-320</p>
Epatite gigante-cellulare ed anemiaemolitica autoimmune (GCH-AHA)	<p>1° linea: Prednisone e azatioprina</p> <p>2° linea: ciclosporina A, ciclofosfamide, micofenolato, vincristina, sirolimus, tacrolimus, rituximab</p>	IVIg 0.5-2 g/kg, se risposta prosegue con infusioni mensili a 1 g/kg	Marsalli G, Nastasio S, Sciveres M, et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin therapy in giant cell hepatitis with autoimmune hemolytic anemia: a multicenter study. <i>Clin Res Hepatol Gastroenterol</i> 2016; 40:83-9.
Lupus eritematoso neonatale		<p>In casi selezionati:</p> <ul style="list-style-type: none"> - IVIg nella madre per prevenire blocco cardiaco congenito; - nel neonato (IVIg 1-2 g/Kg) in caso di manifestazioni ematologiche o neurologiche severe 	<p>Derdulska JM, Rudnicka L, et al. Neonatal lupus erythematosus - practical guidelines. <i>J Perinat Med</i> 2021; 49(5):529-538.</p> <p>Vanoni F, Lava SAG, Fossali EF et al. Neonatal Systemic Lupus Erythematosus Syndrome: a Comprehensive Review <i>Clin Rev Allergy Immunol</i> 2017; 53(3):469-476.</p>
Lupus eritematoso sistemico ad esordio pediatrico	Antimalarici, corticosteroidi, DMARD (azatioprina, metotrexato, mofetil micofenolato, ciclofosfamide), farmaci biologici	IVIg 2 g/kg (in somministrazione unica o frazionata)	<p>Gokce M, Bilginer Y, Besbas N et al. Hematological features of pediatric systemic lupus erythematosus: suggesting management strategies in children. <i>Lupus</i> 2012;21(8):878-884.</p> <p>Groot N, de Graeff N, Avcin T et al. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus: the SHARE initiative. <i>Ann Rheum Dis</i> 2017;76(11):1788-1796.</p>
Sindrome infiammatoria multi-sistemica associata a COVID-19 (MIS-C)	<p>IVIg, corticosteroidi, eventuale anakinra s.c. o e.v. come terapia di II linea nei casi refrattari</p> <p>Trattamenti ancillari:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ASA se alterazioni coronariche; - profilassi/terapia con enoxaparina in base a stratificazione del 	<p>IVIg 2g/kg (max 80 g) in unica somministrazione associata a steroide ad alte dosi in base a severità clinica (metilprednisolone e.v. 10-30 mg/Kg/die, max 1 g/die, per 3 giorni consecutivi o metilprednisolone</p>	<p>Cattalini M, Taddio A, Bracaglia C et al. Childhood multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 (MIS-C): a diagnostic and treatment guidance from the Rheumatology Study Group of the Italian Society of Pediatrics. <i>Ital J Pediatr</i> 2021;47(1):24.</p> <p>Henderson LA, Canna SW, Friedman KG et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with SARS-CoV2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version</p>

	rischio tromboembolico; - inotropi	1 mg/Kg ogni 12 ore, max 60 mg/die, per 5-7 giorni con successivo tapering per os) Il dose di IVIg possibile nei non-responder a 1 ciclo, non raccomandata in casi di scompenso cardiaco per rischio sovraccarico.	2. Arthritis Rheum 2021;73(4):e13-e29.
Trombocitopenia fetale e neonatale alloimmune		IVIg (0.5-1mg/kg/sett) alla madre nella forma fetale. IVIg (1mg/kg/dose) al neonato in caso di sanguinamento sintomatico o PLT < 30.000/mmc	Lieberman L, Greinacher A, et al. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: recommendations for evidence-based practice, an international approach. Br J Haematol 2019; 185:549–62. Provan D. et al Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood Advances. 2019; 3:3780-3817.
Vascoliti sistemiche (Poliarterite nodosa, PAN, vascoliti ANCA-associate, arterite di Takayasu)	Corticosteroidi, Immunosoppressori	IVIg 1-2 g/kg	De Graeff N, Groot N, Brogan P et al. European Consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of rare paediatric vasculitides- the SHARE initiative. Rheumatology 2019;58(4):656-671.
MALATTIE INFETTIVE			
Profilassi post esposizione da infezione virale (es. morbillo, varicella, tetano)	Nessuno	Se il siero iperimmune non è disponibile o se la via i.m. è controindicata	Matysiak-Klose D, Santibanez S, et al. Post-exposure prophylaxis for measles with immunoglobulin revised recommendations of the standing committee on vaccination in Germany. Vaccine. 2018; 36(52):7916-22. Young MK. The indications and safety of polyvalent immunoglobulin for post-exposure prophylaxis of hepatitis A, rubella and measles. Hum Vaccin Immunother. 2019; 15(9):2060-2065.
Sindrome da shock tossico da Stafilococco (TSS)- Streptococco, Sepsistafilococcica necrotizzante	Antibiotici	IVIg 0.4-0.5g/kg per 2-5 gg/ per un ciclo	Amreen S, Brar SK, et al. Clinical Efficacy of Intravenous Immunoglobulins in Management of Toxic Shock Syndrome: An Updated Literature Review. Cureus. 2021; 13(1):e12836. Laho D, Blumental S, et al. Invasive Group A Streptococcal Infections: Benefit of Clindamycin, Intravenous Immunoglobulins and Secondary Prophylaxis. Front Pediatr 2021; 9:697938. Jarczak D, Kluge S, Nierhaus A. Sepsis-Pathophysiology and Therapeutic Concepts. Front Med (Lausanne). 2021; 8:628302.
TRAPIANTI			
Trapianto di cuore, polmoni, fegato,	Trattamento del rigetto dopo trapianto	IVIg 0.4-0.5g/kg per 2-5 gg/ per uno o più	AIFA – Documento di indirizzo sull'uso delle immunoglobuline umane in condizioni di carenza,

reni, pancreas	di organo solido mediato da anticorpi	cicli. Può essere utilizzata nell'ambito di una terapia di associazione a immunosoppressori e/o plasmaferesi in determinati casi	22 febbraio 2022
----------------	--	---	------------------