

Linee guida sull'uso delle soluzioni delle immunoglobuline e di albumina umana

Tradotte e adattate da:

NHS – Scotland Clinical Guidelines for Immunoglobuline use

Marzo 2012

e

Clinical Guidelines for Albumine use

Dicembre 2009

LINEA GUIDA

Consiglio Sanitario Regionale

REGIONE
TOSCANA



La copia cartacea della linea guida non è in vendita.

L'intero documento in formato PDF sarà consultabile sul sito Internet della Regione Toscana all'indirizzo:
<http://www.regione.toscana.it/consiglio-sanitario-regionale>

Chiunque è autorizzato per fini informativi, di studio o didattici, a utilizzare e duplicare i contenuti di questa pubblicazione, purché sia citata la fonte.

Presentazione

In un quadro socioeconomico regionale di particolare complessità quale quello attuale, la realizzazione di linee-guida per la pratica clinica continua a costituire uno dei più validi approcci esistenti per contribuire a ridurre forme inappropriate di assistenza, migliorare le prestazioni sanitarie sotto il profilo del miglior rapporto costi/benefici, migliorare lo stato di salute dei cittadini.

Nell’ambito dei contesti sanitari nei quali sono state già diffuse, le linee-guida hanno rappresentato anche un valido strumento per favorire l’aggiornamento dei professionisti sanitari; aggiornamento inteso come acquisizione di nuove conoscenze derivanti dal progresso della medicina e soprattutto come formazione permanente, intesa come modificazione attiva dei comportamenti nella pratica clinica corrente. Ultimo elemento, ma non certo per importanza, di rilievo nell’introduzione delle linee-guida nella pratica clinica, è il forte impulso nella programmazione di nuove ricerche clinico scientifiche.

L’Assessore al Diritto alla Salute
Luigi Marroni

Regione Toscana - Giunta Regionale

Direzione generale diritti di cittadinanza e coesione sociale

Coordinamento «Processo Regionale Linee Guida»

Pierluigi Tosi

Consiglio Sanitario Regionale - Ufficio di Presidenza

Antonio Panti

Cristiana Baggiani

Mario Barresi

Simona Dei

Valerio Del Ministro

Giuseppe Figlini

Gian Franco Gensini

Danilo Massai

Grazia Panigada

Settore Ospedale e Governo Clinico

Simona Carli

Hanno collaborato

Maria Bailo

Stefania Della Luna

Giuseppina Agata Stella

Realizzazione redazionale

Simonetta Pagliani (redazione)

Giovanna Smiriglia (grafica)

Zadig srl - via Ampère 59 - 20131 Milano - www.zadig.it

Gruppo di lavoro

Giancarlo Berni (coordinatore scientifico), responsabile dell'Osservatorio Permanente sul Sistema di Emergenza Urgenza della Regione Toscana

Simona Carli (coordinatore), responsabile Settore Ospedale e Governo Clinico, Regione Toscana

Luigi Tonelli (coordinatore scientifico, traduzione e adattamento) supporto EbHC all'attività dei gruppi di lavoro del Consiglio Sanitario Regionale

Alberto Auteri, professore a contratto di Clinica medica del corso di laurea in Medicina, docente della scuola di specializzazione in Medicina interna, Università degli Studi di Siena

Anna Baldi, responsabile struttura semplice Ambulatorio trasfusionale, Azienda USL 1 Massa

Stefano Bombardieri, direttore UO Reumatologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana

Mario Cecchi, responsabile dell'Osservatorio Permanente sull'Ospedale per Intensità di cura, Regione Toscana

Daniela Ciuffi, direttore UOP Diagnostica di laboratorio, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese

Paolo Conti, responsabile Dipartimento Area Funzionale Medica PO Grosseto, direttore UOC Nefrologia e dialisi, Azienda USL 9 Grosseto

Giuseppe Curciarello, delegato regionale SIMTI Toscana, responsabile ambulatorio Ematologia e medicina trasfusionale, Ospedale Santa Maria Annunziata, Azienda Sanitaria di Firenze

Anna D'Ascanio, dirigente medico UO Reumatologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana

Angelo Raffaele De Gaudio, cattedra di Anestesia e rianimazione, Università degli Studi di Firenze, direttore SOD Anestesia e terapia intensiva, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze

Antonio Federico, professore ordinario di Neurologia, Università degli Studi, Siena, direttore UOC Clinica neurologica e malattie neurometaboliche, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese

Gian Franco Gensini, preside facoltà Medicina e Chirurgia, Università degli Studi Firenze

Giacomo Laffi, direttore SOD Medicina interna ed epatologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze

Enrico Maggi, direttore SOD Immunologia e terapie cellulari, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze

Massimo Morfini, responsabile SOD Agenzia per l'emofilia, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze

Carlo Passaglia, specialista in Malattie del tubo digerente, sangue e ricambio e specialista in Malattie dell'apparato cardiovascolare

Maria Rubino, dirigente medico di 1° livello, Malattie infettive ospedaliere, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese

Gabriele Siciliano, professore associato presso il dipartimento di Medicina clinica e sperimentale, Università degli Studi di Pisa

Andrea Valeri, direttore SOD Chirurgia generale e di urgenza 1 e mininvasiva, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze

Renato Vanacore, coordinatore regionale SIdEM Toscana, responsabile sezione interna di Citofluorimetria UO Medicina trasfusionale e Biologia dei trapianti, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana

Dino Vanni, internista, responsabile Hospitalist Centro Chirurgico Toscano

Conflitti d'interesse

Tutti gli estensori della presente linea guida, scelti in base alla loro competenza ed esperienza specifica, hanno compilato una dichiarazione relativa agli eventuali conflitti d'interesse intervenuti nel lavoro d'elaborazione. Ciascuno di loro ha interamente svolto il lavoro nell'ambito della propria attività lavorativa per il Servizio sanitario della Toscana (SST).

Guida ai livelli di prova e al grado delle raccomandazioni (Secondo il Sistema Nazionale Linee Guida-SNLG)

Livello di prova

- I** Prove ottenute da più studi controllati randomizzati e/o revisioni sistematiche di studi randomizzati.
- II** Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato.
- III** Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi.
- IV** Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso controllo o loro metanalisi.
- V** Prove ottenute da studi di casistica senza gruppo di controllo.
- VI** Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti o basate su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile delle linee guida.

Forza delle raccomandazioni

- A** L'esecuzione della procedura diagnostica o terapeutica è fortemente raccomandata (indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II).
- B** Si nutrono dubbi sul fatto che la procedura o l'intervento debba sempre essere raccomandato, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata.
- C** Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.
- D** L'esecuzione della procedura o intervento non è raccomandata.
- E** Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura o intervento.



Indice

Presentazione	pag.	3
Premessa	«	11
Introduzione	«	12
Gestione della domanda di IVIg	«	12
Criteri di priorità	«	13
Preparazioni e indicazioni autorizzate	«	14
Richieste specifiche	«	14
Durata del trattamento con immunoglobuline	«	14
Dosaggio raccomandato	«	14
Dosaggio di immunoglobuline in rapporto al peso	«	15
Rapidità di infusione di IVIg	«	15
Somministrazione sottocutanea	«	15
Raccomandazioni	«	16
Immunologia	«	16
Immunodeficienze primarie (associata a difetti anticorpali significativi)	«	16
Timoma con immunodeficienza (sindrome di Good)	«	17
Immunodeficienze combinate che richiedono il trapianto di midollo	«	17
Deficit anticorpale specifico	«	18
Ipogammaglobulinemia transitoria dell'infanzia		18
Deficit anticorpale secondario	«	19
Ematologia	«	19
Aplasia acquisita della serie rossa	«	19
Trombocitopenia dell'adulto associata a HIV	«	20
Trombocitopenia alloimmune	«	20
Inibitori dei fattori della coagulazione	«	21
Anemia emolitica autoimmune	«	21
Sindrome di Evans	«	21
Linfoistiocitosi emofagocitica e sindrome emofagocitica	«	22
Porpora trombocitopenica autoimmune (ITP)	«	22
Porpora post-trasfusionale	«	24
Neurologia	«	25
Poliradicolopatie infiammatorie croniche demielinizzanti (CIDP)	«	25
Miopatie infiammatorie	«	25
Sindrome di Guillain-Barré	«	26
Neuropatia motoria multifocale	«	26
Neuropatie demielinizzanti associate a paraproteine	«	27
Sindrome di Rasmussen	«	28

Sindrome <i>Stiff-Man</i>	«	28
Dermatologia	«	29
Dematomirositi	«	29
Malattie immunobollose	«	29
Necrosi tossica dell’epidermide e sindrome di Steven-Johnson	«	29
Pediatria	«	31
Trombocitopenia alloimmune	«	31
Idrope fetale	«	31
Malattia emolitica del feto e del neonato	«	31
Porpora trombocitopenica idiopatica (<16 anni)	«	32
Malattia di Kawasaki	«	32
Infezione riferibile a tossina in terapia intensiva pediatrica	«	33
Dermatomirosite giovanile	«	33
Reumatologia	«	34
Dermatomirosite nell’adulto	«	34
Malattie infettive	«	35
Malattia streptococcica gruppo A invasiva grave	«	35
Shock tossico da stafilococchi	«	35
Sepsi stafilococcica necrotizzante (associata a PVL)	«	35
Colite da <i>Clostridium difficile</i> grave o ricorrente	«	36
Trapianti	«	37
Trapianto anticorpo-incompatibile	«	37
Rigetto anticorpo-mediato	«	37
Polmonite virale	«	37
Tabelle	«	39
Bibliografia	«	50
Indicazioni all’uso di soluzioni di albumina umana		51
Ascite e paracentesi <i>large volume</i>	«	51
Peritonite batterica spontanea	«	51
Sindrome epatorenale	«	51
Aferesi terapeutica	«	52
Bibliografia	«	53
Allegati	«	55
Albumina: scheda ad uso del farmacista/scheda ad uso del medico proponente	«	56-57
Immunoglobuline: scheda ad uso del farmacista/scheda ad uso del medico proponente	«	58-59

Premessa

La linea guida del National Health System britannico Clinical Guidelines for Immunoglobuline use* è finalizzata a razionalizzare l'uso delle immunoglobuline per facilitare l'appropriatezza prescrittiva e contenere la spesa.

La linea guida viene qui riportata in traduzione e adattamento per poterne fare uso anche nel contesto sanitario della Toscana. Sono stati, infatti, rilevati in ambito regionale consumi tanto dissimili delle diverse Aziende, da sollevare con fondatezza il dubbio che non esista una condivisione delle indicazioni.

Alla linea guida tradotta è allegata una scheda, nella quale il prescrittore identifica la patologia con un numero. Il farmacista ospedaliero si impegna alla verifica dei dati clinici giustificanti indicazione, dosaggio e durata del trattamento, che peraltro rimangono di competenza medica. La raccolta centralizzata di queste schede inviate dal farmacista al Centro Regionale Sangue permette di monitorare l'aderenza alla linea guida.

Si riporta in traduzione anche la breve linea guida Clinical Guidelines for Albumine use** che riassume le poche certezze disponibili sull'uso di questo plasma-derivato, esprimendole in sintetiche raccomandazioni.

Le soluzioni di albumina umana sono il più costoso sostituto plasmatico del sangue intero. Nella pratica clinica vengono utilizzate per trattare l'ipovolemia e per la correzione dell'ipoalbuminemia, ma la giusta utilizzazione è scientificamente controversa. Le prove di efficacia sono dubbie, tanto che anche le stesse metanalisi portano a conclusioni divergenti. L'uso dell'albumina umana è infatti tuttora largamente dipendente dalle consuetudini: uno studio dell'University System Consortium ha verificato in 53 ospedali degli Stati Uniti un tasso di inapproprietezza del 57,8% negli adulti e del 52,2% nei bambini. Le sei indicazioni di questa linea guida sono state numerate affinché la prescrizione possa essere sottoposta alle stesse procedure di verifica previste nella linea guida sulle immunoglobuline.

Giancarlo Berni

Simona Carli

* NHS - Scotland, March 2012

** NHS - Scotland 2009 December 2009

Introduzione

Le preparazioni con immunoglobuline vengono utilizzate ai fini terapeutici fin dai primi anni cinquanta, in particolare per le immunodeficienze primarie. Con il frazionamento del plasma, circa 30 anni fa, le sospensioni monomeriche sono diventate disponibili per infusione intravenosa. In seguito, con la possibilità di somministrare grandi quantità endovena, il trattamento con immunoglobuline endovenoso (IVIg) è divenuto un’importante opzione terapeutica con varie indicazioni oltre all’immunodeficienza primaria, quali le patologie autoimmuni infiammatorie. Inoltre, la prescrizione *off-label* si è estesa a quasi tutte le specialità mediche.

La disponibilità di immunoglobuline per trattamento endovena è talora caratterizzata da difficoltà di approvvigionamento. È importante notare che oggi è questa la componente plasmatica più utilizzata e che il suo utilizzo ha continuato a crescere comportando costantemente un potenziale disequilibrio tra disponibilità e domanda. Molti fattori sono causa di queste difficoltà e tra questi la continua emergenza di nuove indicazioni d’uso, il sempre più esteso uso *off-label* e la persistente incertezza sulla durata d’uso con particolare riferimento alle malattie neurologiche che si associano ai disordini immunitari.

L’uso dell’IVIg può essere considerato una scelta terapeutica onerosa nelle malattie in cui possono essere utilizzati altri prodotti terapeutici. Per questo motivo, anche se ci sono dati a sostegno della potenziale efficacia dell’IVIg, l’utilizzo deve sempre essere attentamente soppesato e questo non soltanto per problemi di costo e di approvvigionamento, ma anche per i rischi potenziali: per esempio, reazioni anafilattiche alle IVIg nelle donne in gravidanza possono compromettere la salute del feto e, negli anni ottanta e novanta, sono stati riportati casi di trasmissione di epatite C da infusione di IVIg. Attualmente, dopo la standardizzazione delle metodiche di inattivazione virale e l’introduzione di un accurato screening dei donatori, questi episodi sono scomparsi, ma esiste sempre la possibilità di nuove forme virali o di altri tipi di infezioni.

In questo documento, il termine IVIg è utilizzato per descrivere il mix normale di immunoglobuline umane. In riferimento al volume richiesto, le immunoglobuline possono essere somministrate per via endovenosa o sottocutanea.

Il documento non comprende le immunoglobuline iperimmuni, tuttavia, in alcuni casi, le IVIg possono essere utilizzate se le immunoglobuline iperimmuni non sono disponibili.

Gestione della domanda di IVIg

Le IVIg restano l’unica opzione terapeutica per i pazienti con immunodeficienza primaria e in specifici casi sono un trattamento salva vita. Per questi pazienti è necessario che siano sempre disponibili, anche in momenti di carenza.

Alcune delle indicazioni all’uso delle IVIg sono fondate su un alto livello di prova, ma altre derivano da letteratura aneddotica. Questo è dovuto sia alla scarsa produzione di studi randomizzati sia alla rarità della malattia considerata. Le indicazioni contenute in questa linea guida provengono esclusivamente da prove di letteratura. A margine vengono indicati i trattamenti alternativi.

Criteri di priorità

Questa linea guida fornisce indicazioni di priorità. A ciascuna raccomandazione è allegato un codice colore, ovvero:

Indicazioni rosse

Riguardano condizioni patologiche per cui il trattamento IVIg deve essere considerato la priorità più alta, come salva vita. Si tratta dei casi in cui l'assenza del prodotto può causare la morte del paziente (in particolare i casi di immunodeficienza primaria).

Indicazioni blu

Riguardano condizioni patologiche per le quali esiste una significativa base di prove in favore del trattamento IVIg, ma per cui anche esistono alternative di cura.

Indicazioni grigie

Riguardano condizioni patologiche per le quali le prove scientifiche sono deboli, cosa che può accadere per le malattie rare. In questi casi il trattamento con IVIg va considerato caso per caso (tenendo sempre conto della necessità di preservare le scorte di IVIg per i casi rossi).

NB: non è possibile elencare tutte le possibili condizioni che potrebbero trarre vantaggio da un trattamento con IVIg. Nella prescrizione di IVIg per condizioni patologiche del tutto particolari non incluse nella lista, si deve ritenere che queste siano da considerarsi incluse nelle indicazioni grigie.

Preparazioni e indicazioni autorizzate

Le immunoglobuline sono disponibili come preparazione sterile di anticorpi concentrati estratti dal plasma di donatori sani. Esistono numerose preparazioni autorizzate alla vendita.

Richieste specifiche

Alcuni pazienti, in particolare quelli con deficit anticorpale prevalentemente caratterizzato da bassissimi livelli endogeni di immunoglobuline, possono presentare, per quanto raramente, reazioni anafilattiche alle immunoglobuline. Se confermato dal parere dell'immunologo, questi pazienti devono utilizzare prodotti a basso contenuto di IgA.

Deve essere prestata attenzione nel prescrivere immunoglobuline a quanti sono a rischio di insufficienza renale, per il pericolo di un ulteriore deterioramento della funzione renale. Sebbene questo meccanismo non sia chiaro, è bene preferire prodotti immunoglobulinici senza saccarosio o a basso contenuto di saccarosio.

Durata del trattamento con immunoglobuline

Il trattamento viene definito *short-term* quando ha durata pari o inferiore a tre mesi e *long-term* quando supera i tre mesi.

Dosaggio raccomandato

E' ampiamente accettato che la dose standard di immunomodulazione sia di 2 g/kg suddivisa, di solito, in 5 infusioni venose di 0,4 g/kg, anche se alcuni specialisti preferiscono utilizzare due dosi al giorno di 1 g/kg. Questa linea guida fornisce specifiche indicazioni di dosaggio per ciascuna delle condizioni cliniche per cui l'uso delle immunoglobuline è appropriato.

E' sempre più condivisa l'opinione che, nel trattamento con immunoglobuline per le forme *long-term*, una volta che sia stata dimostrata la risposta alle IVIg di un paziente che utilizza i dosaggi immunomodulatori standard, la dose di mantenimento necessaria per mantenere l'effetto terapeutico non si possa considerare già definita.

In alcuni programmi di trattamento di malattie neurologiche, aumentare l'intervallo di tempo tra un trattamento e quello seguente sembra aver ottenuto dei tempi di remissione sempre più lunghi. In questi casi non è stata definita la dose da infondere, ma è suggerito quanto segue: nei pazienti con risposta clinica inferiore alle sei settimane è opportuno il dosaggio di 1 g/kg una volta ogni tre settimane; in quelli in cui la risposta persiste da sei a otto settimane il dosaggio è di 0,5 g/kg ogni tre settimane; in quelli con risposta più lunga è preferibile il dosaggio di 0,25 g/kg ogni tre settimane.

Raccomandazione

Nei pazienti in trattamento *long-term* è ragionevole cercare di ridurre il dosaggio, aumentando l’intervallo di tempo tra un trattamento e quello seguente o usando dosi ridotte o ambedue.

Dosaggio di immunoglobuline in rapporto al peso

C’è notevole interesse sull’uso del dosaggio di IVIg in rapporto al peso corporeo, fondato sul concetto che il dosaggio dei farmaci con ristretto indice terapeutico sia di regola calcolato per area di superficie corporea. Usare gli agenti biologici alla dose minima efficace è razionale e consente di minimizzare gli effetti collaterali, in particolare quelli correlati alla dose. Inoltre, potrebbe consentire un significativo risparmio di immunoglobulina. Le prove in merito a questo tipo di dosaggio non sono di livello alto e pertanto in questa edizione della linea guida non si procede alla raccomandazione.

Rapidità di infusione di IVIg

La rapidità di infusione iniziale deve essere bassa e se si verifica una buona tolleranza viene aumentata progressivamente, come specificato nell’indicazione del flacone.

Somministrazione sottocutanea

La somministrazione sottocutanea come terapia sostitutiva per i deficit immunitari primitivi e come terapia immunomodulatoria per alcune forme autoimmuni – incluse le neuropatie periferiche – può essere un’alternativa sicura ed efficace all’infusione endovenosa. In certi casi, può anche essere preferita da parte dei pazienti. Sebbene la somministrazione sottocutanea sia una procedura normalmente effettuata con frequenza settimanale, con pompa da infusione, la somministrazione con la tecnica del *push* rapido può essere talora anche conveniente e recenti studi hanno dimostrato che è un metodo sicuro ed efficace.

Esistono recenti prove di letteratura che suggeriscono che il dosaggio sia relativo ai livelli IgG sierici ottenuti, anziché a parametri medi farmaco cinetici.

Raccomandazioni

Immunologia

Immunodeficienze primarie (associate a difetti anticorpali significativi)

I deficit anticorpali possono essere primari con una base genetica, nota o sospetta, oppure secondari a differenti malattie, oppure da farmaci o da fattori ambientali o da cause iatrogene. Possono manifestarsi da soli o associati a deficit di altri componenti del sistema immunitario (difetti combinati). Nel loro insieme, i gravi deficit anticorpali primitivi costituiscono la maggioranza delle forme di immunodeficienza primaria riscontrate. Conseguenza clinica tipica sono le infezioni batteriche ricorrenti o persistenti, ma questi disordini sono anche associati a un'eterogenea varietà di complicanze infettive e non infettive e a un'alta incidenza di danni tissutali, in particolare nel tratto respiratorio. Il riconoscimento del deficit anticorpale primitivo è spesso tardivo, con danno acuto o cronico per la salute, con ridotta qualità della vita e diminuita aspettativa di vita.

Considerate nel loro insieme, le malattie da deficit anticorpale primitivo costituiscono la metà di tutte le sindromi primitive da immunodeficienza. Per alcune condizioni sono stati definiti internazionalmente i criteri diagnostici, ma in altre questi criteri mancano. Le prove che supportano la diagnosi e il trattamento di deficit anticorpali per la pratica clinica sono state recentemente riviste: qui di seguito vengono indicate le condizioni cliniche che generalmente richiedono le immunoglobuline come parte essenziale della cura.

La diagnosi delle immunodeficienze primarie spesso è tardiva. Molti pazienti si presentano già con danno tissutale, specialmente a carico dei polmoni, quasi sempre irreversibile anche con trattamento ottimale.

Finalità della diagnosi sono:

- identificazione o esclusione di significativi deficit anticorpali;
- differenziazione delle forme primarie da quelle secondarie;
- formulazione quando possibile di una definizione precisa.

Forme comuni	Forme non comuni
Immunodeficienza variabile comune Common Variable Immunodeficiency (CVID)	Sindrome Iper-IgM
Agammaglobulinemia x-linked (XLA)	Altri deficit anticorpali primitivi (incluse forme non classificabili)
	Immunodeficienze combinate (incluso Severe Combined Immunodeficiency (SCID) e forme non classificabili)

Gli scopi del trattamento sono:

- prevenzione delle complicanze o rallentamento della progressione;
- ottimizzazione della qualità della vita, della capacità di lavoro e della speranza di vita;
- nei bambini, la migliore crescita e il migliore sviluppo possibili.

La terapia sostitutiva con immunoglobuline umane è la prima scelta nel trattamento dei deficit anticorpali primari. Non esistono alternative a questo tipo di trattamento, in particolare in un contesto di infezioni batteriche gravi, persistenti o ricorrenti **per la maggior parte dei pazienti la terapia sostitutiva dura tutta la vita**. I preparati disponibili consentono il rimpiazzo solo delle IgG e sono somministrati per via endovenosa o sottocutanea. I preparati sottocutanei ed endovenosi hanno efficacia terapeutica equivalente. La terapia sostitutiva incrementa la speranza di vita e riduce la frequenza e la gravità delle infezioni così come la frequenza dei ricoveri e l'uso di antibiotici; i pazienti restano comunque suscettibili a improvvisi episodi infettivi. Il dosaggio ottimale delle IgG non è ancora conosciuto, ma regimi di trattamento ad alte dosi sono più efficaci di quelli a basse dosi per ridurre la frequenza delle infezioni e il rischio di danno tissutale cronico. Occorre comunque tenere presente che anche un trattamento appropriato può fallire negli effetti attesi. Tutte le preparazioni hanno il rischio di causare reazioni avverse, epatite C e altre infezioni virali.

L'obiettivo della terapia sostitutiva è il raggiungimento di un livello sierico IgG normale per il maggior tempo possibile. Esistono prove che gli esiti migliori, con particolare riguardo per le infezioni delle vie respiratorie, sono associati a livelli sierici di IgG di almeno 10 g/L. Il dosaggio iniziale è di 0,4-0,6 g/kg/m, ma possono essere necessarie nel lungo periodo dosi più elevate. L'obiettivo primario della terapia è quello di migliorare gli esiti clinici; quello secondario è il raggiungimento del livello sierico prefissato.

Raccomandazione

La terapia sostitutiva con IgG nei pazienti con grave deficit anticorpale primitivo sintomatico dovrebbe essere personalizzata con l'obiettivo minimo del mantenimento dei livelli IgG sierici entro il range di normalità dell'età del paziente (livello della prova IIb; forza della raccomandazione B).

Timoma con immunodeficienza (sindrome di Good)

La sindrome di Good è una condizione complessa CVID-*like*, in cui il timoma è associato a una gravissima linfopenia B e un deficit anticorpale quantitativo o funzionale. La frequenza delle infezioni è correlata al grado di deplezione delle cellule B più che al deficit gamma. Raramente, la timectomia è in grado di normalizzare i livelli di immunoglobulina e la sindrome può essere considerata più una condizione primaria che secondaria. Può essere trattata come gli altri deficit IgG.

Raccomandazione

Il trattamento con IgG è raccomandato per i pazienti affetti da timoma e grave deplezione B e/o grave deficit anticorpale (livello della prova III; forza della raccomandazione C).

Immunodeficienze combinate che richiedono il trapianto di midollo

In questo gruppo di malattie, che include le immunodeficienze gravi combinate e che si manifesta in età pediatrica, la terapia sostitutiva con IgG è l'intervento centrale per proteggere dalle

infezioni e deve essere avviata non appena esista diagnosi di certezza: la preesistenza di infezioni in una situazione ad alto rischio dovuta a questa condizione riduce le possibilità di successo di un trapianto di midollo. Il trattamento con IgG deve proseguire anche dopo il trapianto, fino a che il numero di cellule B e la produzione di anticorpi si siano normalizzati. In alcuni casi può essere necessario un prolungamento ulteriore della terapia sostitutiva.

Raccomandazione

La terapia sostitutiva con IgG deve essere considerata un importante supporto al trapianto di midollo per i deficit immunitari primitivi. La durata del trattamento è in rapporto al grado di ricomposizione del numero e della funzionalità delle cellule B post trapianto (livello della prova III; forza della raccomandazione C).

Deficit anticorpale specifico

Il deficit anticorpale specifico è caratterizzato dall'incapacità di fornire un'adeguata risposta anticorpale agli antigeni polisaccaridici, con IgG per altri aspetti normali. E' attualmente difficile formulare una definizione per mancanza di consenso. Di conseguenza, devono ancora essere sviluppate raccomandazioni per il trattamento. La maggior parte dei casi sembra avere un fenotipo clinico *mild* che può essere trattato con profilassi antibiotica e antibiotico-terapia delle infezioni intercorrenti. Le IgG vanno riservate a quei casi in cui la profilassi antibiotica risulti inefficace o che presentino infezioni frequenti oppure gravi.

Raccomandazione

La terapia sostitutiva IgG è raccomandata per i soggetti con deficienza anticorpale specifica nei quali la profilassi antibiotica è inefficace e si verificano frequenti episodi infettivi gravi o persistenti (livello di prova III/forza C).

Ipogammaglobulinemia transitoria dell'infanzia

L'ipogammaglobulinemia nei bambini è spesso transitoria, causata dalla maturazione ritardata del sistema immunitario. Nella maggior parte dei bambini con ipogammaglobulinemia i livelli IgG si normalizzano intorno ai quattro anni mentre in una minoranza di casi questo avviene intorno agli 11-12 anni. La maggior parte di questi bambini presentano frequenti infezioni non gravi trattabili con antibiotici. Tuttavia, esiste una minoranza che presenta infezioni gravi non controllabili o prevenibili con terapia antibiotica. In questi casi la terapia sostitutiva IgG deve essere seguita fino alla normalizzazione della risposta anticorpale individuale.

Raccomandazione

La terapia IgG sostitutiva può essere necessaria in quei bambini che presentano un prolungato ritardo di produzione delle IgG native. La durata della terapia dovrebbe essere definita prima dell'inizio del trattamento attivo (livello di prova III; forza della raccomandazione C).

Deficit anticorpale secondario

Deficit anticorpali possono essere secondari a farmaci, neoplasie, infezioni croniche, ipoprotidemie, malattie infiammatorie sistemiche, traumi o avere una causa iatrogena (per esempio, secondari a splenectomia). Infezioni associate a bassi livelli anticorpali sono relativamente poco frequenti in deficit IgG secondari, fatta eccezione per le ipogammaglobulinemie da neoplasia maligna, per casi occasionali di deficit associato a farmaci e per rari casi di sindromi nefrosiche. Dosaggio e durata del trattamento sono fattori importanti nei deficit farmaco-associati. Il deficit può essere o non essere reversibile. I criteri di selezione delle IVIg per trattare le ipogammaglobulinemie da neoplasia ematologica maligna includono la documentata assenza di risposta anticorpale sierica a vaccino pneumococcico non coniugato o altri vaccini polisaccaridici. Sebbene possa apparire oneroso, l'intenzione è semplicemente assicurare che la risposta del paziente alla vaccinazione polisaccaridica sia inclusa quale componente della valutazione per la terapia IVIg. Per esempio, se un paziente ha ricevuto il vaccino pneumococcico polisaccaridico tre mesi prima e il livello dei suoi anticorpi specifici è basso, è ragionevole la prescrizione di IVIg. Comunque, se il paziente è stato vaccinato molti anni prima è ragionevole vaccinarlo di nuovo e valutare la risposta anticorpale prima di prescrivere l'immunoglobulina.

Raccomandazione

La terapia sostitutiva con immunoglobuline è raccomandata nel deficit anticorpale secondario se la causa della ipogammaglobulinemia non può essere corretta o se la correzione è controindicata, o se il deficit è associato a tumore delle cellule B nei casi in cui siano persistenti gravi infezioni da batteri capsulati a dispetto della profilassi antibiotica (livello di prova III; forza della raccomandazione C).

Ematologia

Aplasia acquisita della serie rossa

Uno studio clinico non controllato e *case report* mostrano che il trattamento IVIg può essere utile, qualora la terapia con corticosteroidi sia insufficiente, per le aplasie acquisite dei globuli rossi dovute a parvovirus B19.

Nei pazienti con infezione da parvovirus B19 confermata dalla PCR senza altre cause di persistente aplasia dei globuli rossi, biopsia midollare che conferma la persistente aplasia cellulare, uno stato di immunodeficienza cronica (per esempio da HIV e da causa oncoematologica) con anemia significativa o dipendente da trasfusioni e con inefficacia di corticosteroidi, è appropriato l'uso delle IVIg, che può essere ripetuto in caso di ricadute; è anche appropriata la terapia di mantenimento per successive ricadute.

L'aplasia della serie rossa può causare idropi fetali. Può non esserci tempo a sufficienza per dimostrare o l'aplasia dei globuli rossi o un'infezione da parvovirus B19 anche se la madre è portatrice di parvovirus B19. L'uso delle IVIg può essere appropriato in questi bambini.

Raccomandazione

Le IVIg sono raccomandate per i pazienti con aplasia dei globuli rossi da parvovirus B19 (livello di prova III; forza della raccomandazione C).

Trombocitopenia nell'adulto associata a HIV

Uno studio randomizzato *cross over* ha dimostrato una risposta di tutti i pazienti in questa condizione alla terapia con IVIg e uno studio non randomizzato ha dimostrato la risposta a IVIg in basse dosi. Nei pazienti trombocitopenici con importante sanguinamento e assenza di anti-D(Rh)0 in pazienti Rh(D)-positivi possono essere usate le IVIg. L'uso dei corticosteroidi è controverso. Terapie alternative includono trattamenti antiretrovirali anti D(Rh) e personalizzate.

Raccomandazione

Le IVIg sono un'opzione terapeutica per pazienti HIV-positivi con trombocitopenia e sanguinamento importante, nei quali altre terapie non si sono dimostrate utili o sono inappropriate (livello di prova Ib; forza della raccomandazione A).

Trombocitopenia alloimmune

Fetale

La trombocitopenia alloimmune è una grave patologia fetale dovuta a incompatibilità piastrine-antigeni fra la madre e il feto e viene identificata nelle madri che hanno già dato alla luce un figlio affetto da trombocitopenia neonatale alloimmune. Esiste un alto rischio di morte in utero come conseguenza della plasmaferesi intrauterina di piastrine. Un'ampia serie di casi sull'uso prenatale di IVIg e un'analisi retrospettiva di dati di gravidanza raccolti prospettivamente suggeriscono che le IVIg aumentano il numero dei nati vivi. La somministrazione di IVIg con o senza corticosteroidi è diventata una terapia di prima linea routinaria.

Neonatale

Casistiche con solida base biologica e sostenute da esperienza aneddotica dimostrano l'efficacia delle IVIg nei neonati con grave trombocitopenia alloimmune. La risalita della conta piastrinica è tuttavia ritardata e piastrine HPA-1A negative e 5B-negative portano a un immediato incremento nella maggior parte dei casi. Piastrine *non matched* possono essere efficaci nell'immediato in una proporzione di casi abbastanza alta, nel caso che piastrine *matched* non siano disponibili in tempi utili. Le IVIg, a una dose iniziale di 1g/kg, possono avere utilità nei neonati nel caso che le piastrine non siano disponibili o non consigliabili.

Raccomandazioni

Le IVIg sono raccomandate come trattamento di prima scelta per la trombocitopenia autoimmune fetale (livello di prova III; forza della raccomandazione C).

Le IVIg sono raccomandate per la trombocitopenia alloimmune neonatale se altri trattamenti sono inefficaci o non sono disponibili o non sono appropriati (livello di prova III; forza della raccomandazione C).

Inibitori dei fattori della coagulazione

Serie di casi e *case report* suggeriscono che i pazienti con anticorpi per i fattori della coagulazione, che non rispondono a immunosoppressione, possono trarre beneficio da IVIg in alte dosi. Nella sindrome di von Willebrand acquisita, una serie di casi estratti da un registro internazionale ha dimostrato che un terzo dei 63 pazienti trattati aveva una buona risposta alle immunoglobuline ad alte dosi. I soggetti che avevano risposto favorevolmente avevano disordini linfoproliferativi, tumori solidi e malattie autoimmuni. Sembra che l'efficacia delle IVIg sia maggiore se vengono utilizzate in combinazione con gli immunosoppressori. Nei soggetti con emofilia, con rischio di morte o rischio di perdere un arto, che non hanno risposto ad altri trattamenti (corticosteroidi, altri immunosoppressori, FEIBA, fattore VIIa ricombinante, rituximab), le IVIg possono costituire un trattamento appropriato assieme ad altri agenti immunosoppressori e a terapia sostitutiva.

Raccomandazioni

Il trattamento con IVIg nei disordini gravi della coagulazione dovrebbe solo essere attuato in un centro specialistico.

Le IVIg sono raccomandate solo per i pazienti con emofilia acquisita con emorragia che mette a rischio la vita o gli arti, che non hanno risposto ad altri trattamenti (livello di prova III; forza della raccomandazione C).

Le IVIg sono raccomandate per i pazienti con sindrome di von Willebrand acquisita con emorragie che mettono a rischio la vita o gli arti, che non hanno risposto ad altri trattamenti, oppure in attesa di intervento chirurgico (livello di prova IIa; forza B).

Anemia emolitica autoimmune

Nonostante numerose segnalazioni dei benefici col trattamento con IVIg nella malattia autoimmune, il loro uso deve essere preso in considerazione solo quando il trattamento con corticosteroidi (prima scelta) non ha avuto esito. Nei pazienti con emolisi clinicamente significativa al test diretto con antiglobulina, inefficacia del trattamento convenzionale o controindicazioni a questo, emoglobina nel range 6-7 g/dl ed epatosplenomegalia, possono essere usate le IVIg in combinazione con altre terapie. Ulteriori opzioni terapeutiche includono altri agenti immunosoppressori, rituximab e splenectomia.

Raccomandazione

Le IVIg sono raccomandate in pazienti con anemia emolitica autoimmune quando non sono efficaci i corticosteroidi (livello di prova III; forza della raccomandazione C).

Sindrome di Evans

I report di letteratura indicano che le IVIg sono efficaci nella sindrome di Evans, in particolare se combinate a immunosoppressori, corticosteroidi e farmaci citotossici, come la ciclofosfamide.

Linfoistocitosi emofagocitica e sindrome emofagocitica

I *report* di letteratura indicano che il trattamento IVIg può avere successo nel trattamento della sindrome emofagocitica associata a virus, in combinazione con altra terapia (corticosteroidi ad alte dosi, antivirali o immunomodulatori). Si raccomanda l’uso di IVIg nei pazienti con linfoistocitosi emofagocitica come terapia di supporto, che include profilassi antibiotica e antimicotica, con aggiunta di antivirale se presente un’infezione virale. Questa terapia di supporto deve essere utilizzata sia nelle fasi iniziali sia nel decorso della malattia.

Raccomandazione

Le IVIg sono una terapia di supporto per i pazienti con linfoistocitosi emofagocitica (livello di prova III; forza della raccomandazione C).

Porpora trombocitopenica autoimmune (ITP)

L’ITP viene classificata sulla base della durata in: “di nuova diagnosi”, “persistente” (durata 3-12 mesi) e “cronica” (durata ≥ 12 mesi). Se necessario, il trattamento deve essere adattato al singolo paziente, tenendo conto della presenza e della gravità del sanguinamento, di patologie concomitanti che predispongono al sanguinamento, di potenziali interazioni che possono causare sanguinamento, di medicazioni che possono avere lo stesso effetto e anche della rapidità dell’incremento della conta piastrinica desiderato e dei possibili effetti collaterali. Recenti linee guida della American Society of Hematology mette in evidenza che lo scopo del trattamento (nei bambini o negli adulti) è quello di raggiungere una conta piastrinica con adeguata emostasi, piuttosto che semplicemente una conta piastrinica normale. Un recente *consensus report* ha rivisto estensivamente le opzioni di trattamento per le ITP.

Bambini

Nei bambini l’ITP è di solito una condizione benigna che non richiede cure attive differenti dal *counseling*: infatti, i gravi sanguinamenti sono rari e circa l’80 % dei bambini migliora in 6-8 settimane. I bambini senza episodi emorragici o soltanto forme lievi (definiti come manifestazioni cutanee, quali arrossamenti o petecchie) devono essere trattati solo con osservazione senza necessità di tenere controllata la conta piastrinica.

Raccomandazione

Le IVIg sono raccomandate solo nei bambini con forme di ITP sintomatica moderata-grave (per esempio, sanguinamento massivo dal naso o sospetto sanguinamento interno) o come precauzione nel caso occorran procedure che possono indurre emorragia (livello di prova Ib; forza della raccomandazione A).

Adulti

Esistono prove a sostegno dell’efficacia delle IVIg per aumentare la conta piastrinica nella porpora trombocitopenica autoimmune. Il confronto dell’efficacia clinica tra IVIg e corticosteroidi

sistemici mostra un vantaggio dall'uso dei primi. Nella gravidanza non ci sono prove che una qualche soglia piastrinica sia ritenibile di sicurezza nel periodo pre-partum o post-partum; pazienti con conta piastrinica di $20\text{-}30 \times 10^9/\text{L}$ o maggiore, di norma non richiedono trattamenti. Può essere indicato il trattamento delle pazienti sintomatiche o che richiedono un intervento.

In prossimità del parto, le pazienti possono aver necessità di una conta piastrinica più elevata per poter essere sottoposte a procedure (per esempio gli anestesisti ostetrici suggeriscono una conta piastrinica superiore a $75 \times 10^9/\text{L}$ per l'anestesia epidurale; gli ematologi ritengono che una conta piastrinica di $50 \times 10^9/\text{L}$ sia sufficiente per consentire il parto cesareo).

Raccomandazioni

Prima della chirurgia, le IVIg sono appropriate se il paziente non risponde agli steroidi (la conta piastrinica dipende dal tipo di chirurgia: chirurgia minore $>50 \times 10^9/\text{L}$; chirurgia maggiore $>80 \times 10^9/\text{L}$; interventi critici, $>100 \times 10^9/\text{L}$) (livello di prova IV; forza della raccomandazione C).

In corso di gravidanza, le IVIg sono appropriate nelle pazienti che non rispondono alla terapia steroidea o per le quali sia controindicato l'uso degli steroidi o che presentino significativi effetti collaterali (livello di prova IIb; forza della raccomandazione B).

Trombocitopenia autoimmune acuta (di nuova diagnosi)

Le IVIg sono appropriate nelle forme sintomatiche quando esistono controindicazioni agli steroidi o se è necessaria una rapida risposta, per esempio nelle emorragie con rischio di vita e/o sanguinamento in zona critica (livello di prova IIb; forza della raccomandazione B).

Le IVIg sono appropriate nelle forme sintomatiche che non rispondono agli steroidi o in cui altri trattamenti, come la splenectomia o l'immunosoppressione, siano da considerarsi inappropriati al fine di mantenere asintomatici i pazienti. Lo scopo è raggiungere la conta piastrinica $>30 \times 10^9/\text{L}$ (livello di prova IIc; forza della raccomandazione B).

Trombocitopenia persistente

Nei casi sintomatici che non rispondono a nessun altro trattamento è appropriato l'uso delle IVIg per il trattamento di emergenza, per esempio nelle emorragie con rischio di vita e/o sanguinamento critico (livello di prova IIb; forza della raccomandazione B).

Non ci sono prove dell'efficacia di più trattamenti consecutivi nei pazienti con trombocitopenia ricorrente o persistente associata a sanguinamento dopo un'iniziale trattamento con steroidi o IVIg. Usare $1\text{g}/\text{kg}$ ($0,8\text{-}1$ nei bambini) in infusione singola, da ripetersi in seguito se la conta piastrinica è rimasta invariata.

Trombocitopenia cronica

Un trattamento con IVIg per tutta la vita è da considerarsi eccezionale e da instaurare solo dopo aver preso in considerazione interventi o trattamenti alternativi (splenectomia, rituximab, agonisti del recettore della trombopoietina).

Porpora post-trasfusionale

Alcuni *case report* suggeriscono l’utilità del trattamento congiunto IVIg e corticosteroidi per la porpora post-trasfusionale, ma non ci sono studi caso-controllo. Comunque, dato il gravissimo rischio che comporta questa malattia, la sua scarsa frequenza e la mancanza di prove di letteratura in merito a trattamenti efficaci, si raccomanda l’uso delle IVIg in pazienti con calo piastrinico 2-14 giorni dopo la plasmaferesi e sanguinamento (pressoché sempre in donne caucasiche, HPA-1a-negative esposte in precedenza all’antigene HPA1a durante la gravidanza o in corso di plasmaferesi). Terapie alternative includono corticosteroidi e trasfusioni.

Raccomandazione

Si raccomanda la terapia IVIg in pazienti con porpora post-trasfusionale e calo piastrinico da 2 a 14 giorni dopo la trasfusione, se vi è sanguinamento (livello di prova III; forza della raccomandazione C)

Indicazioni grigie

Non ci sono sufficienti prove per formulare raccomandazioni sull’uso delle IVIg nelle seguenti situazioni:

- aplasia acquisita della serie rossa (per cause diverse dal parvovirus b19);
- anemia aplastica/pancitopenia;
- neutropenia autoimmune;
- sindrome emolitica dell’uremico;
- profilassi post-esposizione per infezione virale in cui l’iniezione intramuscolare sia controindicata, oppure trattamento quando non siano disponibili immunoglobuline iperimmuni;
- iperemolisi post-trasfusionale (di solito in pazienti con anemia falciforme);
- POEMS (polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, gammapatia monoclonale e alterazioni cutanee);
- lupus eritematoso sistemico con immunocitopenia secondaria.

Neurologia

L'efficacia del trattamento IVIg in pazienti con malattie neuromuscolari specifiche immunomediate è documentata da studi clinici controllati. Pertanto, il beneficio atteso dal trattamento IVIg deve essere messo a confronto col beneficio atteso da altre terapie. Vanno anche tenuti in considerazione gli aspetti di sicurezza e di costo.

Spesso le IVIg sono prescritte anche nei casi in cui la plasmaferesi può avere simile efficacia: infatti, le IVIg sono più facilmente disponibili della plasmaferesi nella maggior parte dei centri medici e l'inserimento di un catetere venoso non è necessario mentre la plasmaferesi non è ovunque disponibile, richiede l'opera di personale esperto e può avere effetti collaterali più gravi in alcune situazioni, com'è per la sindrome di Guillaume Barré con interessamento del sistema nervoso autonomo.

Poliradicoloneuropatie infiammatorie croniche demielinizzanti (CIDP)

L'efficacia delle immunoglobuline *short term* è stata dimostrata in numerosi studi.

Le IVIg dovrebbero essere somministrate per mantenere quanto più possibile normale la forza del paziente, senza ricadute, attraverso la titolazione empirica della dose verso il dosaggio individualizzato. Questo avviene più frequentemente dopo circa 6 settimane. A un anno, se il paziente si è stabilizzato al dosaggio di IVIg standard, è ragionevole tentare una riduzione della dose, sia aumentando l'intervallo di tempo fra le somministrazioni, sia usando dosi minori.

Esistono prove che i pazienti con queste forme, trattati con steroidi o IVIg, possono avere remissioni con una frequenza del 40% nel corso del primo anno. Nei pazienti che non mostrano fluttuazioni per un anno è ragionevole ridurre o sospendere il trattamento IVIg.

Sono ancora necessari studi sulla prosecuzione del trattamento IVIg in questa e nelle altre neuropatie infiammatorie.

Raccomandazione

Si raccomanda l'uso delle IVIg nelle CIDP qualora queste comportino una grave compromissione delle attività individuali; la scelta di corticosteroidi, plasmaferesi o IVIg deve essere effettuata su basi individuali (livello di prova Ia; forza della raccomandazione A).

Miopatie infiammatorie

Le miopatie infiammatorie idiopatiche, più note come miositi, possono essere caratterizzate clinicamente da debolezza e scarsa resistenza della muscolatura scheletrica e, dal punto di vista istopatologico, dalla presenza di cellule infiammatorie nel tessuto muscolare. Le differenze cliniche e istopatologiche segnano il confine fra i vari sottotipi (polimiositi, dermatomiositi e miositi spo-

radiche da corpi inclusi). Esistono pochi *trial* e le raccomandazioni in merito sono prevalentemente fondate su studi non in cieco.

Uno studio suggerisce l'efficacia delle IVIg nelle polimiositi, altri ne dimostrerebbero l'efficacia nelle dermatomiositi. Una revisione sistematica contenuta nel *data base* della Cochrane Collaboration ha identificato un RCT sull'uso delle IVIg nelle dermatomiositi dell'età adulta, che dimostra un significativo aumento della forza muscolare con l'uso di IVIg e immunosoppressori convenzionali per un periodo di tre mesi. Un altro studio clinico ha mostrato il miglioramento della dermatomiosite giovanile con aggiunta di IVIg alla terapia. L'uso delle IVIg nei trattamenti prolungati non è stato studiato. Non ci sono prove sull'uso delle IVIg nella miosite da corpi inclusi.

Le IVIg possono essere utilizzate qualora altre opzioni terapeutiche siano inappropriate o abbiano fallito oppure delle forme aggressive che richiedono ospedalizzazione per interessamento della muscolatura respiratoria. Le terapie alternative includono corticosteroidi, immunosoppressori e plasmaferesi.

Raccomandazione

L'uso delle IVIg è appropriato nei pazienti con miopatie infiammatorie aggressive (livello di prova IIb; forza della raccomandazione B).

Sindrome di Guillain-Barré

Una revisione sistematica Cochrane ha identificato 6 confronti fra IVIg e plasmaferesi. Una metaanalisi di 5 *trial* con complessivi 536 pazienti adulti incapaci di camminare senza aiuto, con meno di due settimane di malattia, ha mostrato che le IVIg hanno un effetto equivalente a quello della plasmaferesi, ma con migliore tollerabilità. Non ci sono sufficienti prove sull'efficacia delle IVIg nei bambini.

Raccomandazione

Si raccomanda l'uso delle IVIg nella sindrome di Guillain-Barré con grave disabilità (livello di prova Ia; forza della raccomandazione A).

La plasmaferesi è un trattamento alternativo. Il trattamento deve essere iniziato il più presto possibile, preferibilmente entro le prime due settimane della malattia.

Neuropatia motoria multifocale

Numerosi studi di buona qualità hanno dimostrato che il trattamento con IVIg è efficace. Uno studio con lungo *follow-up* ha mostrato che le IVIg determinano un beneficio a lungo termi-

ne per quanto riguarda la forza muscolare e la disabilità degli arti superiori. La neuropatia motoria multifocale non risponde alla plasmaferesi e può essere esacerbata dai corticosteroidi e dalla plasmaferesi stessa.

Le IVIg sono il trattamento attualmente più sicuro e possono essere combinate con altri agenti immunosoppressori, anche se l'efficacia dell'aggiunta di questi ultimi non è documentata. Se il trattamento iniziale è efficace, la titolazione in riduzione del dosaggio può essere presa in considerazione per cicli ripetuti, secondo i bisogni individuali.

Raccomandazione

Le IVIg sono raccomandate per i pazienti con neuropatia multifocale motoria (livello di prova Ia; forza della raccomandazione A).

Neuropatia demielinizzante associata a paraproteine

Neuropatia demielinizzante associata a paraproteine IgG o IgA

I pazienti con una neuropatia CIDP-*like* dovrebbero essere trattati come le forme CIDP.

In studi clinici controllati rigorosi sulla CIDP, le IVIg, a confronto col placebo, hanno migliorato la disabilità. L'efficacia delle IVIg è risultata essere simile a quella della plasmaferesi e del prednisolone. Una revisione Cochrane non ha trovato differenze significative fra IVIg e plasmaferesi e fra IVIg e corticosteroidi.

I pazienti con neuropatia CIDP-*like* possono essere trattati con IVIg. Trattamenti ripetuti devono essere titolati in riferimento ai bisogni individuali. Terapie alternative includono corticosteroidi e plasmaferesi.

Raccomandazione

Le IVIg sono raccomandate per la neuropatia CIDP-*like* (livello di prova Ia; forza della raccomandazione A).

Neuropatia demielinizzante associata a paraproteine IgM

Si tratta di una condizione clinica spesso lieve e per cui non è necessario il trattamento; le IVIg possono essere considerate nei pazienti con grave disabilità da neuropatia demielinizzante.

Ci sono due studi randomizzati sull'uso delle IVIg in questa forma; entrambi sono *crossover* di confronto tra IVIg e placebo.

Nel primo, 2 pazienti su 11 hanno mostrato un significativo incremento di forza e uno ha mostrato miglioramento della sensibilità. Il secondo trial ha incluso 22 pazienti, 10 dei quali erano migliorati dopo 4 settimane di trattamento IVIg e 4 con placebo; il miglioramento medio nella disabilità dopo IVIg è maggiore di quello dopo il placebo.

Trattamenti alternativi includono corticosteroidi e plasmaferesi.

Raccomandazione

Si può considerare l'uso delle IVIg nei pazienti con grave disabilità dovuta a neuropatia demielinizzante associata a paraproteinemia IgM (livello di prova Ib; forza della raccomandazione A).

Sindrome di Rasmussen

Ci sono report incoraggianti sull'uso delle IVIg in questa sindrome (**livello di prova IIb; forza della raccomandazione B**).

Sindrome *Stiff-Man*

Uno studio randomizzato suggerisce una probabile efficacia delle IVIg in questa sindrome, qualora i corticosteroidi, la plasmaferesi e i trattamenti sintomatici non funzionino (**livello di prova Ib; forza della raccomandazione A**).

Indicazioni grigie

Non ci sono prove sufficienti per raccomandare l'uso delle IVIg nelle seguenti patologie:

- encefalomielite disseminata acuta;
- disautonomia idiopatica acuta;
- neuropatia prossimale diabetica autoimmune;
- encefalite di Bickerstaff del tronco;
- infarto cerebrale con anticorpi antifosfolipidi;
- vasculiti del sistema nervoso centrale;
- epilessia intrattabile del bambino;
- neuromiotonia;
- PANDAS (disordini neuropsichiatrici autoimmuni dell'età pediatrica associati a infezione streptococcica);
- disordini paraneoplastici;
- POEMS (polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, gammapatia monoclonale e alterazioni cutanee);
- encefalite limbica non neoplastica associata ad anticorpi del canale del potassio;
- neuropatia vasculitica.

Dermatologia

Dermatomiositi

Vedi paragrafo sulle miopatie infiammatorie a pagina 25.

Raccomandazione

L'uso delle IVIg è appropriato nei pazienti con forme resistenti o aggressive (livello di prova IIb; forza della raccomandazione B).

Malattie immunobollose

Le malattie immunobollose variano come presentazione clinica e come aspetto istopatologico e immunologico. Sono spesso associate ad alta morbilità e mortalità se non curate. In *trial* aperti non controllati le IVIg hanno mostrato qualche beneficio come ultimo trattamento disponibile per il pemfigo bolloso. È stato anche visto che la terapia con IVIg migliora sia il pemfigo fogliaceo sia il pemfigo volgare.

Altre forme vescicolose autoimmuni traggono beneficio dalla terapia con IVIg, in particolare la epidermolisi bollosa acquisita. Tutte queste segnalazioni giungono da studi prospettici o *case report*: studi clinici randomizzati e controllati sono improbabili in queste forme rare. Il trattamento con IVIg può essere considerato se altri immunosoppressori (micofenolato, ciclosporina e azatioprina) non hanno dato beneficio.

Raccomandazione

Le IVIg sono efficaci nelle forme gravi in particolare se il trattamento corticosteroidico convenzionale combinato con agenti adiuvanti non ha avuto successo o è controindicato (livello di prova III; forza della raccomandazione C).

Necrosi tossica dell'epidermide e sindrome di Stevens-Johnson

Si tratta di patologie potenzialmente letali. La somministrazione precoce di IVIg ad alte dosi può risolvere la malattia e ridurre la gravità, come viene indicato da studi retrospettivi e prospettici e *case report*. Le IVIg sono appropriate in particolare in pazienti con controindicazioni all'uso di steroidi o immunosoppressori o in pericolo di morte.

Raccomandazione

Le IVIg sono raccomandate nella necrosi tossica dell'epidermide e nella sindrome di Stevens-Johnson quando altri trattamenti siano controindicati oppure il paziente sia in pericolo di morte (livello di prova IIa; forza della raccomandazione B).

Indicazioni grigie

Non ci sono sufficienti prove per raccomandare o controindicare l'uso delle IVIg nella dermatite atopica, nel pioderma gangrenoso e nell'orticaria.

Pediatria

Trombocitopenia alloimmune

Studi di casistica e *report* clinici dimostrano l’efficacia delle IVIg nei neonati con grave trombocitopenia. Anche piastrine non *matched* possono essere efficaci nell’immediato se le piastrine *matched* non sono disponibili immediatamente, ma quando le piastrine non sono disponibili o il loro uso non è consigliabile, le IVIg a una dose iniziale di 1 g/kg possono migliorare la situazione nei neonati.

Raccomandazione

Le IVIg sono raccomandate per i casi di trombocitopenia alloimmune neonatale solo se altri trattamenti non sono efficaci o non sono disponibili (livello di prova III; forza della raccomandazione C).

Idrope fetale

L’idrope fetale può essere causata da aplasia dei globuli rossi. Alcuni studi negli adulti dimostrano che le IVIg possono essere utili nella aplasia acquisita da parvovirus B19. Può non esserci tempo a sufficienza per rilevare la aplasia della serie rossa o l’azione del parvovirus, anche se è noto che la madre ne è affetta. Dato che l’idrope fetale richiede un trattamento urgente le IVIg possono essere utili nell’idrope fetale che potrebbe essere riferibile a infezione da parvovirus B19.

Raccomandazione

L’uso delle IVIg è raccomandato per l’idrope fetale riferibile a infezione da parvovirus B19 (livello di prova IV; forza della raccomandazione D).

Malattia emolitica del feto e del neonato

La gravità della malattia emolitica nel feto e nel neonato è variabile. Scopo della terapia è evitare le encefalopatie da bilirubina: il kernicterus è associato al 10% di mortalità e al 70% di morbidità a lungo termine (coreoatetosi, paralisi cerebrale, peggioramento dell’udito). Due revisioni sistematiche hanno dimostrato che il trattamento IVIg riduce la necessità di trasfusioni nei neonati con questa patologia. Siccome la trasfusione è, a sua volta, associata a mortalità e morbidità, le IVIg costituiscono un’opzione terapeutica per i pazienti con questa diagnosi e iperbilirubinemia ingravescente nonostante fototerapia intensiva.

Raccomandazione

Le IVIg possono essere utili in pazienti con anemia emolitica fetale con peggioramento della iperbilirubinemia (livello di prova III; forza della raccomandazione B).

Porpora trombocitopenica idiopatica (<16 anni)

Malattia non comune nei bambini, di solito ad andamento benigno, che richiede soprattutto informazione e *counseling*, perché un sanguinamento grave è raro e l'80% dei bambini guarisce spontaneamente in 6-8 settimane. All'inizio, i bambini non devono essere trattati, ma solo osservati; se un trattamento è richiesto questo dovrebbe essere anti-D(Rh), alte dosi di corticosteroidi per via orale o parenterale oppure rituximab. Le IVIg dovrebbero essere solo utilizzate per trattamenti in emergenza per gravi sanguinamenti oppure quando si rendano necessarie procedure che inducono sanguinamenti.

Raccomandazione

Le IVIg sono raccomandate solo in bambini con porpora trombocitopenica idiopatica sintomatica oppure in previsione di procedure che possono indurre sanguinamento (livello di prova Ib; forza della raccomandazione A).

Malattia di Kawasaki

Si tratta di una vasculite sistemica di causa non nota, tipica dell'età infantile. I bambini giapponesi o coreani sono a maggior rischio. Esistono prove per l'uso delle IVIg in questa malattia: una metanalisi di RCT sostiene l'uso di una dose singola di 2 g/kg; questo regime ottiene una significativa riduzione dei danni delle arterie coronarie entro 30 giorni dalla diagnosi. Non ci sono distinzioni fra i differenti prodotti IVIg. Un'altra metanalisi ha dimostrato che un'unica alta dose di IVIg è superiore ad alti regimi di IVIg, per la prevenzione degli aneurismi delle coronarie.

I pazienti devono ricevere una singola dose (2 g/kg) al più presto possibile dopo la definizione diagnostica (5-10 giorni dopo l'inizio della febbre), con aspirina ad alte dosi. Alcuni pazienti hanno necessità di una seconda dose se non c'è risposta alla prima o se c'è una ricaduta a 48 ore. Se fallisce la seconda dose, boli di corticosteroidi sono il trattamento successivo.

Raccomandazione

Il trattamento con IVIg e aspirina è considerato di prima scelta per la malattia di Kawasaki (livello di prova Ia; forza della raccomandazione A).

Infezione riferibile a tossina in terapia intensiva pediatrica

Sebbene siano rari nei bambini, si tratta di casi potenzialmente mortali. Esistono pochi studi specifici che dimostrano che è possibile neutralizzare le tossine e opsonizzare batteri non trattabili adeguatamente in altro modo. Gli studi negli adulti suggeriscono che le IVIg possono essere utili nei pazienti con infezioni riferibili a tossina, quando altre opzioni di trattamento siano già state provate. Le IVIg possono essere considerate per il trattamento dei bambini con questo tipo di infezione, che non è possibile trattare in altro modo. La proteina C attivata non è un trattamento appropriato.

Raccomandazione

L'uso delle IVIg è raccomandato nei bambini con infezioni riferibili a tossina che non mostrano miglioramento con altri tipi di trattamenti (livello di prova III; forza della raccomandazione C).

Dermatomiosite giovanile

Esistono molti *case report* che indicano l'efficacia delle IVIg in queste forme. In tutti i casi i pazienti giovani hanno mostrato un aumento della forza muscolare e miglioramenti cutanei con IVIg trattata all'inizio della malattia. Sono terapie alternative i corticosteroidi, altri agenti immunosoppressori e la plasmaferesi.

Raccomandazione

Il trattamento con le IVIg è appropriato nei pazienti con dermatomiosite resistente o aggressiva (livello di prova IIa; forza della raccomandazione B).

Indicazioni grigie

Non ci sono sufficienti prove per raccomandare o controindicare l'uso delle IVIg in:

- epilessia intrattabile dell'infanzia;
- lupus eritematoso sistemico giovanile;
- altre vasculiti sistemiche;
- PANDAS;
- artrite idiopatica giovanile sistemica.

Reumatologia

Dermatomiosite dell'adulto

Studi controllati e altri senza controlli dimostrano l'efficacia delle IVIg nelle dermatomiositi. Una revisione Cochrane ha identificato un RCT nel quale l'uso delle IVIg ha portato a un rilevante miglioramento della forza per un periodo di tre mesi. Un secondo studio ha mostrato che le IVIg sono utili come terapia aggiuntiva nella dermatomiosite giovanile refrattaria. Non è stata studiata l'efficacia per periodi di trattamento superiori ai tre mesi.

Le IVIg possono essere utilizzate qualora altre opzioni terapeutiche siano inefficaci o inappropriate o, in forme aggressive in ospedalizzazione, con interessamento respiratorio. Terapie alternative includono corticosteroidi, altri immunosoppressori e plasmaferesi.

Raccomandazione

Il trattamento con IVIg è appropriato nei pazienti con dermatomiosite resistente alle terapie o aggressiva (livello di prova IIa; forza della raccomandazione B).

Indicazioni grigie

Non ci sono sufficienti prove per raccomandare o controindicare l'uso delle IVIg in:

- **sindrome catastrofica antifosfolipidi (anche nell'adulto);**
- **LES;**
- **artrite giovanile sistemica idiomatica;**
- **altre vasculiti sistemiche;**
- **epilessia intrattabile dell'infanzia;**
- **PANDAS.**

Malattie infettive

Malattia streptococcica gruppo A invasiva grave

Numerosi *case report*, uno studio caso-controllo retrospettivo e un RCT depongono per l’efficacia delle IVIg in questa condizione. Studi sperimentali ne confermano l’utilità per la capacità di neutralizzare tossine superantigene e opsonizzare i batteri, se l’azione degli antibiotici o la chirurgia sono insufficienti. Sebbene i risultati dell’RCT non raggiungano la significatività per insufficiente reclutamento di casi, la mortalità risulta inferiore nel gruppo trattato rispetto al non trattato e analogamente l’insufficienza d’organo. Le IVIg possono essere aggiunte agli antimicrobici neutralizzanti le tossine e ad altri trattamenti quando questi risultano insufficienti.

Raccomandazione

Le IVIg sono raccomandate per la malattia streptococcica gruppo A invasiva grave solo se altri approcci sono inefficaci (livello di prova III; forza della raccomandazione C).

Shock tossico da stafilococchi

Le tossine superantigene prodotte da alcuni ceppi di stafilococco aureo costituiscono un gravissimo rischio per i pazienti giovani non immuni. L’opinione degli esperti sostiene l’uso delle IVIg nello shock tossico da stafilococco quando altri trattamenti siano stati già provati senza successo. E’ stata evidenziata l’utilità delle IVIg nel trattamento di bambini con questa patologia dovuta a piccole ustioni. Possono anche essere usate per queste forme stafilococciche in infezioni refrattarie alle terapie aggressive, in presenza di focolai non drenabili o in casi di persistente oliguria con edema polmonare. Dovrebbero essere utilizzate in aggiunta ad antimicrobici neutralizzanti le tossine.

Raccomandazione

Le IVIg sono raccomandate per la sindrome da shock tossico da stafilococchi quando le altre terapie hanno fallito (livello di prova III; forza della raccomandazione C).

Sepsi stafilococcica necrotizzante (PVL)

La leucocidina di Pantone Valentine (PVL) è associata a infezioni polmonari gravi necrotizzanti da stafilococco, con mortalità del 75%. I *case report* suggeriscono che le IVIg sono efficaci in questi casi e possono essere prese in considerazione in aggiunta a trattamento intensivo, antibiotici ad alte dosi e rimozione della sorgente infettiva, quando altre opzioni terapeutiche si sono dimostrate inefficaci.

Raccomandazione

Le IVIg sono raccomandate per sepsi stafilococcica necrotizzante (associata a leucocidina di Pantone Valentine) quando altri trattamenti sono risultati inefficaci (livello di prova III; forza della raccomandazione C).

Colite da *Clostridium difficile* grave o ricorrente

Pochi studi sostengono l'uso delle IVIg come adiuvante degli agenti antimicrobici nei pazienti con colite fulminante da *Clostridium difficile* che sono troppo gravi per essere trattati chirurgicamente. Uno studio su una piccola casistica ha dimostrato che le IVIg possono essere utili in diarree multiple ricorrenti da *Clostridium difficile*. Le IVIg possono essere considerate per le forme gravi o ripetute quando non sono state utili altre opzioni terapeutiche e vanno comunque utilizzate insieme a terapia antibiotica appropriata.

Raccomandazione

Le IVIg sono raccomandate per le enteriti gravi o ricorrenti da *Clostridium difficile* quando gli altri trattamenti non siano efficaci (livello di prova III; forza della raccomandazione C).

Indicazioni grigie

Non ci sono sufficienti prove per raccomandare o controindicare l'uso delle IVIg nella profilassi post-esposizione a infezione virale quando sia controindicata l'iniezione intramuscolare o per il trattamento quando immunoglobuline iperimmuni non siano disponibili.

Trapianti

Trapianto anticorpo-incompatibile

Uno studio controllato di più di cento pazienti ha mostrato la superiorità delle IVIg sul placebo per ridurre i livelli anticorpali anti-HLA e migliorare la frequenza dei trapianti nei pazienti sensibilizzati. Più di recente, 76 pazienti HLA-sensibilizzati hanno ricevuto trapianto di rene dopo desensibilizzazione con IVIg 2g/kg (al giorno 1 e al giorno 30) e rituximab (al giorno 1 e al giorno 15). Lo studio ha dimostrato rilevanti benefici nella riduzione di anticorpi anti HLA, che ha consentito maggiore frequenza di trapianto.

Raccomandazione

Nei pazienti in cui il trapianto di rene, di cuore o di polmone non può essere eseguito a causa di anticorpi è utile il trattamento con IVIg.

Rigetto anticorpo-mediato

Il rigetto anticorpo-mediato di organi porta inevitabilmente al fallimento del trapianto se non può essere controllato. Ci sono risultati incoraggianti, in parte derivati da RCT, in merito al beneficio ottenibile dalla plasmaferesi seguita da IVIg nei pazienti con rigetto del rene e in quelli con rigetto di rene resistente agli steroidi, nonostante il campione esaminato non sia sufficientemente ampio. Un'analisi economica suggerisce che l'uso delle IVIg in questi casi ha un favorevole rapporto costo-beneficio. Un recente studio ha confrontato IVIg, plasmaferesi e rituximab in 24 pazienti con rigetto anticorpo-mediato; 12 sono stati trattati solo con IVIg in alte dosi e 12 con una combinazione di IVIg, plasmaferesi e rituximab. A 3 anni, la sopravvivenza dell'organo trapiantato è risultata essere del 50% nei soggetti trattati solo con IVIg e del 91,7% nei soggetti trattati con la combinazione.

Raccomandazione

I pazienti trapiantati (rene, cuore o polmone) che presentano rigetto resistente agli steroidi o nei quali sono controindicate altre terapie possono ricevere le IVIg.

Polmonite virale

In numerose piccole casistiche di pazienti immunodepressi è stato studiato il trattamento delle polmoniti da citomegalovirus con alte dosi di IVIg oppure con IVIg policlonale anticitomegalovirus ad alto titolo. La combinazione di IVIg ad alte dosi e ganciclovir aumenta la sopravvivenza mentre il trattamento con uno dei due soltanto non lo aumenta. Allo stesso modo, IVIg policlonale anticitomegalovirus e ganciclovir hanno consentito una migliore sopravvivenza di

quanto sarebbe stato atteso da altri regimi terapeutici. Un report su pazienti con trapianto di cuore-polmone ha dimostrato risoluzione dell'infezione, senza sequele, in quattro pazienti con infezione grave disseminata da virus varicella-zoster, con un trattamento combinato di IVIg e aciclovir.

Raccomandazione

Pazienti trapiantati che presentano polmonite virale (da *Herpes simplex*, varicella zoster, *Cytomegalovirus*, virus respiratorio sinciziale, ma non da virus dell'influenza) possono trarre beneficio dal trattamento IVIg.

Tabelle

Tabella 1. Indicazione delle immunoglobuline divise per gruppi di patologie

Parte 1 - Deficit anticorpali primitivi e secondari						
	Malattia	Short term	Long term	Criteri di selezione	Esito da valutare	Dosaggi
1	Immunodeficienze primarie (con grave difetto anticorpale)			La diagnosi di immunodeficienza viene posta dall'immunologo clinico	Non sono richieste misure di esito	Dose iniziale di 0,4-0,6 g/kg/mese; incremento delle dosi sulla base degli esiti clinici
2	Timoma con immunodeficienza			Gravi carenze di cellule B e/o deficit anticorpali rilevanti	Non sono richieste misure di esito	Dose iniziale di 0,4-0,6 g/kg/mese; incremento delle dosi sulla base degli esiti clinici
3	Trapianto di cellule staminali emopoietiche (HSCT) nelle immunodeficienze primarie			Pazienti con deficit immunitario primitivo che devono essere sottoposti ad HSCT	Non sono richieste misure di esito	Dose iniziale di 0,4-0,6 g/kg/mese; incremento delle dosi sulla base degli esiti clinici
4	Deficienza anticorpale specifica			Approvazione da parte di un immunologo clinico, infezioni batteriche opportunistiche o ricorrenti gravi e persistenti nonostante la terapia antibiotica continuativa per tre mesi, più documentata insufficienza di risposta anticorpale sierica alla stimolazione vaccinale pneumococcica o di altri polisaccaridi	Non sono richieste misure di esito	Dose iniziale di 0,4-0,6 g/kg/mese; incremento delle dosi sulla base degli esiti clinici
5	Deficienza anticorpale secondaria da qualunque causa			La causa dell'ipogammaglobulinemia non può essere corretta o la correzione è rischiosa; oppure l'ipogammaglobulinemia è associata a un mieloma multiplo oppure a leucemia linfatica cronica oppure a linfoma non Hodgkin o altri tumori delle cellule B, più: <ul style="list-style-type: none"> - infezione batterica grave o ricorrente resistente per tre mesi a terapia antibiotica - IgG <5g/L (escluse paraproteine) - documentata insufficienza di risposta anticorpale sierica alla stimolazione vaccinale pneumococcica o di altri polisaccaridi 	Riduzione nella frequenza delle infezioni e dei giorni di ricovero in ospedale	0,4 g/kg/mese modificato per raggiungere il livello IgG almeno al limite inferiore del range IgG età specifico

Parte 2 - Ematologia						
	Malattia	Short term	Long term	Criteri di selezione	Esito da valutare	Dosaggi
6	Aplasia acquisita dei globuli rossi	●		Pazienti con infezione da parvovirus b19 confermata con PCR e insufficienza di altre terapie (corticosteroidi e almeno un altro immunosoppressore) Nei casi di idrope fetale, se è verosimile un'associazione con infezione parvovirus B19	Correzione dell'anemia	2 g/kg in 2-5 somministrazioni, ripetuto nelle ricadute
7	Trombocitopenia (feto-materno/neonatale) alloimmune		●	Sospetto clinico su dati obiettivi o laboratoristici in una situazione prenatale o neonatale: trombocitopenia o emorragia spontanea nel feto; trombocitopenia con o senza emorragia nel neonato; morte fetale non spiegata in una gravidanza precedente e presenza di alloanticorpi piastrino-specifici causa o sospetta causa di questa condizione (più comunemente HPA-1a o HPA-5b)	Aumento nella conta piastrinica del neonato Gravidanza a termine	Materno: 1 g/kg per settimana per tutta la gravidanza Neonatale: 1 g/kg; occasionalmente può essere richiesta più di una dose se persiste la trombocitopenia
8	Anemia emolitica autoimmune (inclusa sindrome di Evans e iperemolisi post-trasfusionale)	●		Anemia sintomatica o grave (Hb <6/dl, tranne pazienti con comorbidità); trombocitopenia (sindrome di Evans, piastrine <20x10 ⁹ /L) refrattaria al trattamento convenzionale con corticosteroidi (o controindicazioni all'uso di steroidi); misura temporanea prima di splenectomia	Correzione di anemia/ trombocitopenia	Fino a 2 g/kg in dose singola o frazionata
9	Alloanticorpi e autoanticorpi inibitori dei fattori della coagulazione IVIg devono essere prescritte in un centro per il trattamento dell'emofilia, per gravi condizioni emorragiche	●		Emofilia acquisita: gravissima emorragia e mancata risposta ad altri trattamenti Sindrome autoimmune di Von Willebrand: gravissima emorragia e mancata risposta ad altri trattamenti o prima di procedure invasive	Caduta dei livelli di inibizione rilevanti Aumento dei livelli di fattori rilevanti	Terapia iniziale: o 0,4 g/kg per cinque giorni o 1 g/kg per due giorni
10	Malattie emolitiche del neonato		●	Terapia aggiuntiva a fototerapia multipla continua in caso di malattia emolitica Rh o malattia emolitica ABO	Misurazione bilirubina o età gestazionale Evitare plasmaferesi	0,5 g/kg in quattro ore

Parte 2 - Ematologia						
	Malattia	Short term	Long term	Criteri di selezione	Esito da valutare	Dosaggi
11	Sindrome emofagocitica			Diagnosi dell'ematologo sulla base di prelievo di midollo osseo e pancitopenia	Correzione della pancitopenia Sopravvivenza	Fino a 2 g/kg in dose singola o frazionata
12	Porpora immunotrombocitopenica acuta			Se sono indicati corticosteroidi o è richiesta una rapida risposta; se non c'è risposta ai corticosteroidi e sono controindicati altri trattamenti; prima di eventuale trattamento chirurgico per raggiunti livelli piastrinici di sicurezza; nei bambini (<16 anni) come trattamento d'urgenza o prima di procedure che possano causare sanguinamenti	Risoluzione del sanguinamento Aumento delle piastrine	1 g/kg (0,8-1g per i bambini) in dose singola da ripetersi se non c'è stata una risposta piastrinica
13	Porpora persistente trombocitopenica immune			Nei casi sintomatici che non rispondono ad altri trattamenti IVIg sono appropriate nel trattamento di emergenza	Risoluzione del sanguinamento Aumento delle piastrine	1 g/kg (0,8-1g per i bambini) in dose singola da ripetersi se non c'è stata una risposta piastrinica
14	Porpora post-trasfusionale			Improvvisa grave trombocitopenia 5-10 giorni dopo la plasmferesi e sanguinamento attivo (tipicamente nelle donne di origine caucasica HPA-1a negative in precedenza esposte ad antigene HPA-1a in gravidanza o per plasmferesi)	Risoluzione del sanguinamento Aumento delle piastrine	2 g/kg in dosi divise in 2-5 giorni consecutivi

Parte 3 - Neurologia						
	Malattia	Short term	Long term	Criteri di selezione	Esito da valutare	Dosaggi
15	Poliradicolopatia	●	●	Demielinizzante, infiammatoria e cronica (CIDP) Probabile o certa CIDP, diagnosi formulata dal neurologo e peggioramento funzionale grave che limita le attività giornaliere	Miglioramento in 3 su 5 delle seguenti misure pre-specificate: - bilancio muscolare <i>MRC score</i> - <i>INCAT sensory sum score</i> - <i>Overall Neurophaty Limitation Scale (ONLS)</i> - <i>Up and go</i> 10 m - Altra misura di disabilità	Due dosi di IVIg (2 g/kg suddivise in diversi giorni con intervallo di sei settimane); ripetizione in caso di ripresa della malattia e utilizzazione ripetuta secondo il <i>time to relapse</i>
16	Sindrome di Guillain-Barré (GBS) (inclusa encefalite di Bickerstaff)	●		Diagnosi di GBS (o variante) e grave disabilità oppure, progressione della malattia	Registrazione del grado di disabilità alla diagnosi	2 g/kg in cinque giorni (non è consigliabile un intervallo più breve per il possibile sovraccarico di fluidi e di problemi a carico del sistema nervoso autonomo); può essere presa in considerazione una seconda dose dopo 14 giorni per i <i>non-responder</i> o per i pazienti che mostrano deterioramento
17	Miopatie infiammatorie, dermatomiositi, polimiositi, miopatia da corpo incluso		●	Diagnosi di miosite formulata da un neurologo o reumatologo o immunologo di pazienti con polimiosite o dermatomiosite con grave debolezza muscolare; disfagia in soggetto che non ha risposto a trattamento con corticosteroidi e altri immunosoppressori; pazienti con miopatia da inclusi con disfagia che rende difficile la nutrizione (non pazienti con forme rapidamente progressive)	1) Miglioramento nel punteggio ADL o nel punteggio che quantizza la massa muscolare o il bilancio muscolare <i>MRC score</i> 2) Stabilizzazione della malattia in quanto ADL stabile o stabile massa muscolare o stabile <i>up-and-go</i>	Due dosi di IVIg (2 g/kg distribuiti in più giorni) con intervallo di sei settimane; nuovo ciclo in caso di ricaduta e eventuali ripetizioni secondo il criterio <i>time to relapse</i>



Parte 3 - Neurologia						
	Malattia	Short term	Long term	Criteri di selezione	Esito da valutare	Dosaggi
18	Miastenia grave (MG) inclusa sindrome miastenica di Lambert Eaton (LEMS)	●		Diagnosi di MG o LEMS formulata dal neurologo oppure, esacerbazione acuta (crisi miastenica) oppure, altri trattamenti immunosoppressivi risultati inefficaci; oppure, debolezza che richiede ricovero ospedaliero; oppure, prima della chirurgia e/o della timectomia	Miglioramento nella affaticabilità e nella debolezza utilizzando le seguenti misure: -tempo di adduzione dell'avambraccio -score quantitativo per la miastenia grave (Duke) -funzione respiratoria -variazione di uno score muscolare del miastenico	2 g/kg in 2-5 giorni
19	Neuropatia motoria multifocale		●	Diagnosi da parte di un neurologo di neuropatia motoria multifocale con o senza persistente blocco di conduzione e peggioramento funzionale significativo dell'esecuzione delle normali attività	Miglioramento nelle seguenti misure: -miglioramento dello score della potenza muscolare su 10 coppie di muscoli predefinite che includono i 6 muscoli più frequentemente colpiti -ONLS -Test <i>up-and-go</i> -Altre misure di disabilità validate	2 dosi di IVIg (2 g/kg in diversi giorni) con intervallo di 6 settimane; nuovo ciclo in caso di recidiva e ripetizione a seconda del tempo di recidiva (spesso di 4 settimane)



Parte 3 - Neurologia						
	Malattia	Short term	Long term	Criteri di selezione	Esito da valutare	Dosaggi
20	Neuropatia demielinizzante associata a para proteina (IgM, IgG o IgA)			Diagnosi da parte di un neurologo e significativo peggioramento funzionale che riduce le normali attività, in caso di fallimento di altre terapie (o controindicate o con effetti indesiderati)	Miglioramento in almeno 3 su 5 delle seguenti misure: -punteggio della scala MRC (7 coppie di muscoli degli arti superiori e inferiori, con punteggio 0-5, massimo 70) -punteggio di somma della scala sensoriale INCAT -punteggio ONLS -il test <i>up-and-go</i> -altre misure validate	2 dosi di IVIg (2 g/kg in più giorni) con intervallo di 6 settimane nuovo ciclo in caso di recidiva e ripetizione a seconda del tempo di recidiva
21	Sindrome di Rasmussen			In caso di fallimento di altre terapie (per esempio steroidi)	Riduzione della frequenza delle crisi epilettiche Miglioramento dello stato cognitivo	2 dosi di IVIg (2 g/kg in più giorni) con intervallo di 6 settimane nuovo ciclo in caso di recidiva e ripetizione a seconda del tempo di recidiva
22	Sindrome <i>Stiff-Man</i>			Dimostrazione di autoanticorpi verso gli enzimi GAD-65 e GAD-67	Riduzione della rigidità <i>Up-and-go</i> Numero di spasmi	2 dosi di IVIg (2 g/kg in più giorni) con intervallo di 6 settimane nuovo ciclo in caso di recidiva e ripetizione a seconda del tempo di recidiva

Parte 4 - Altre patologie						
	Malattia	Short term	Long term	Criteri di selezione	Esito da valutare	Dosaggi
23	Blocco cardiaco congenito autoimmune (anticorpi anti SSA/Ro) Oppure Miocardite pediatrica	●		Terapia con IVIg durante la gravidanza quando: c'è una storia di blocco cardiaco congenito in almeno una gravidanza precedente e presenza di anticorpi materni anti SSA/Ro e anti SSB/La	Miglioramento nel grado del blocco cardiaco presente alla nascita	0,4 g/kg ogni 3 settimane, per complessivi 5 trattamenti dalla 12 ^a alla 24 ^a settimana di gestazione
24	Uveite autoimmune	●		Quando è a rischio la vista	Miglioramento della vista	1,5 g/kg/mese per 3 mesi
25	Malattie immunobollose		●	Forme gravi e fallimento di altri trattamenti (corticosteroidi)	Riduzione delle recidive Riduzione della dose/ interruzione di altre terapie Migliore qualità della vita Risoluzione o guarigione delle vesciche Risoluzione del prurito	2 g/kg in 2-5 giorni
26	Malattia di Kawasaki	●		Diagnosi clinica di malattia di Kawasaki formulata da un pediatra o da un immunologo	Risoluzione della febbre	2 g/kg in un'unica dose in 10-12 ore insieme ad aspirina ad alte dosi; un secondo trattamento può essere somministrato se non c'è risposta o se avviene una ricaduta entro 48 ore
27	Sepsi stafilococcica necrotizzante associata a tossina stafilococcica PVL	●		Sindrome da shock tossico da streptococco o stafilococco, preferibilmente con conferma da antibiogramma e difficoltà a ottenere un miglioramento rapido con trattamento antibiotico e altre misure di sostegno e procedure salvavita	Miglioramento dell'emocromo, delle fosfatasi alcaline e delle creatinfosfochinasi Riduzione della degenza ospedaliera Sopravvivenza	2 g/kg in dose singola



Parte 4 - Altre patologie						
	Malattia	Short term	Long term	Criteri di selezione	Esito da valutare	Dosaggi
28	Colite da <i>Clostridium difficile</i> , grave o ricorrente	●		Leucocitosi, aumento della creatinina e/o segni o sintomi di colite non rispondenti alla vancomicina orale, vancomicina orale alto dosaggio ± metronidazolo 500 ml 3 volte al giorno; aggiunta di rifampicina per os (300 ml due volte al giorno) o IVIg può essere presa in considerazione. Se le recidive sono multiple, specialmente se c'è evidenza di denutrizione, va considerato l'uso delle IVIg	Qualunque diminuzione significativa della carica batterica. Riduzione della durata di degenza ospedaliera	0,4 g/kg in dose unica, eventualmente ripetibile
29	Shock tossico da stafilococco-streptococco	●		Diagnosi di shock tossico da stafilococco-streptococco, in particolare se il microorganismo è stato isolato e assenza di rapido miglioramento con terapia antibiotica e altre misure di supporto con pericolo di vita	Miglioramento di emocromo, fosfatasi alcaline e CPK Riduzione della degenza ospedaliera	2 g/kg in dose singola
30	Necrosi tossica dell'epidermide, sindrome di Stevens Johnson	●		Diagnosi da parte di un dermatologo e interessamento di oltre il 10% della superficie corporea e inefficacia di altri trattamenti oppure rischio di vita	Risoluzione della malattia	2 g/kg in dose singola o in tre dosi consecutive

Parte 5 - Trapianti						
Malattia	Short term	Long term	Criteri di selezione	Esito da valutare	Dosaggi	
31 Trapianto d'organo			<p>Trapianto con anticorpi incompatibili (AIT) Pazienti in cui il trapianto di rene, cuore o polmone non è possibile a causa di anticorpi</p> <p>Rigetto anticorpo-mediato (AMR) Pazienti che presentano rigetto resistenti agli steroidi o per i quali sono controindicate altre terapie dopo trapianto di rene o cuore o polmone</p> <p>Polmonite virale Pazienti che presentano una polmonite virale dopo trapianto di cuore o polmone (inclusi i virus HSV, VZV, CMV, RSV, ma a eccezione di virus influenzali)</p>	<p>AIT e AMR Renale Tipo di trapianto renale, classe HLA Episodi di rigetto Sopravvivenza del paziente Sopravvivenza dell'organo</p> <p>Cardiotoracico Anticorpi donatori specifici Sopravvivenza del paziente Durata di degenza complessiva e in terapia intensiva Funzionalità dell'organo trapiantato</p> <p>Polmonite virale Cardiotoracico Tipo di virus Infiltrati Rx reversibili Durata di degenza Sopravvivenza</p>	<p>AIT Fino a 2 g/kg da ripetersi, nella desensibilizzazione renale a 0,1 g/kg per 8-12 dosi</p> <p>AMR Fino a 2 g/kg da ripetersi per 2-3 dosi</p> <p>Polmonite virale 0,5 g/kg per 5 giorni</p>	

Tabella 2. Indicazioni grigie*

Malattie immuno-mediate per le quali esistono prove limitate di efficacia delle immunoglobuline	Malattie ritenute immuno-mediate per cui le prove di efficacia delle immunoglobuline sono scarse o nulle
Encefalomielite acuta disseminata (se sono inefficaci gli steroidi ad alte dosi)	Aplasia acquisita della serie rossa NON da parvovirus B19
Encefalite autoimmune (inclusi anticorpi per recettori NMDA e VGKC, tra gli altri)	Disautonomia idiopatica acuta
Sindrome antifosfolipidi catastrofica	Anemia aplastica/pancitopenia
Infarto cerebrale con anticorpi antifosfolipidi	Dermatite atopica/eczema
Immunotrombocitopenia cronica	Neutropenia autoimmune
Sindrome del dolore regionale cronico	Dolore facciale cronico
Vasculite cerebrale	Neuropatia diabetica prossimale
Epilessia intrattabile	Sindrome emolitica nell'uremico
Neuromiotonia	Malattia pediatrica neuropsichiatrica autoimmune associata a infezioni streptococciche (PANDAS)
Mioclono opsoclono	Malattie paraneoplastiche non dovute a cellule B- o T- mediate
Profilassi post esposizione a germi patogeni	Sindrome POEMS
Pioderma gangrenoso	LES con immunocitopenie secondarie
Artrite sistemica idiopatica giovanile	
Vasculiti sistemiche e disordini ANCA o malattie ANCA	
Orticaria (grave, intrattabile)	
* Hanno indicazioni in grigio quelle malattie per cui ci sono solo prove d'efficacia deboli, molte volte perché si tratta di condizioni rare e pertanto meno studiate. Eventuali condizioni non incluse nella lista devono essere anch'esse considerate grigie.	

Bibliografia

In questa versione tradotta e adattata sono state omesse le voci bibliografiche riferite a ciascuna raccomandazione. Queste sono tutte reperibili nel testo originale del National Health System – Scotland disponibile on-line a:

<http://www.nsd.scot.nhs.uk/Documents/clinimmumoMarch12.pdf>

Indicazioni all'uso di soluzioni di albumina umana

Ascite e paracentesi *large volume*

Nei casi di ascite refrattaria alla restrizione sodica (90 mmol/dì) e al trattamento diuretico massimale è indicato l'uso di soluzioni di albumina umana dopo paracentesi. La paracentesi senza albumina sostitutiva porta a una serie di alterazioni emodinamiche definite come *post-paracentesis circulatory dysfunction*.

Dove la funzione renale pre morbosa sia normale:

- somministrazione di 1 unità (100 ml) di soluzione albumina umana al 20% ogni 3 litri di ascite drenato.

Dove la funzione renale sia peggiorata:

- somministrazione di 100 ml di soluzione albumina umana al 20% ogni 2 litri di ascite drenato;
- oppure comportarsi secondo il protocollo per la sindrome epatorenale (vedi sotto).

Peritonite batterica spontanea

La somministrazione di soluzioni di albumina umana nei casi di peritonite batterica spontanea riduce l'incidenza di insufficienza renale e la mortalità.

- Primo giorno: 1,5 g/kg di soluzione di albumina sierica infusi in 6 ore;
- Terzo giorno: 1 g/kg di soluzione di albumina sierica infuso in 3 ore.

Sindrome epatorenale

La somministrazione di soluzioni di albumina umana associata a vasocostrittori è efficace nel 60% dei pazienti con sindrome epatorenale e migliora significativamente la speranza di vita.

Terlipressina 1 mg/4-6 h (da incrementare max 2 mg/4-6 h) ev in aggiunta a:

- primo giorno: 1 g/kg di soluzione albumina umana;
- dal secondo al sedicesimo giorno: 20-40 g/dì di soluzione di albumina umana.

Proseguire fino alla riduzione della creatinina al di sotto di 130 mol/L. Se la creatinina continua ad aumentare, può essere indicata la somministrazione di 60 g/dì.

Aferesi terapeutica

L’aferesi terapeutica ha un ben consolidato ruolo in molte situazioni cliniche che si presume siano immunomediate. Le indicazioni per l’aferesi terapeutica sono diversissime e contenute in molte linee guida tra cui quella dell’American Society for Apheresis.

Per l’Italia vedere il sito all’indirizzo: www.aferesi.it/info_addetti_linee_asfa.php.

Lo standard per l’aferesi terapeutica è l’albumina al 5% con o senza soluzione salina.

Tabella 1 Indicazioni per l'uso di soluzioni di albumina umana (SAU)

	Indicazioni	Albumina
1	Paracentesi <i>large volume</i> superiore a 5 litri per malattia epatica cronica	SAU 20%, 1 flacone da 100 ml ogni 3 litri di liquido ascitico drenato (se la funzionalità renale è peggiorata, aumentare con ulteriori 1 flacone da 100 ml ogni 2 litri di liquido ascitico drenato)
2	Paracentesi <i>large volume</i> superiore a 5 litri non per malattia epatica cronica	Come sopra, in pazienti in condizioni cliniche molto precarie, con ipovolemia e ascite di difficile trattamento
3	Peritonite batterica spontanea	SAU 20%, 4-8 flaconi da 100 ml (1,5 g/kg) il primo giorno; dopo 48 ore 2-5 flaconi (1 g/kg)
4	Sindrome epatorenale	SAU 20% 2-5 flaconi da 100 ml (1 g/kg) 1 g/kg il primo giorno poi SAU 20% 100 ml, 1-2 flaconi al giorno per 2-16 giorni
5	Aferesi terapeutica (<i>plasma exchange</i>) per scambi >20 ml/Kg in una seduta o >20 ml/Kg/settimana in sedute successive	SAU 5% flaconi da 500 ml, 1-1,5 volumi di plasma al giorno
6	Ipoalbuminemia in pazienti emodinamicamente instabili in terapia Intensiva	SAU 20%, uso occasionale

Bibliografia

- Arroyo V et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. *Hepatology* 1996; 23: 164-76.
- Arroyo V et al. Hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathogenesis and treatment. *Gastroenterology* 2002; 122: 1.658-76.
- Bagshaw SM et al. The influence of volume management on outcome. *Current Opinion in Critical Care* 2007; 13: 541-548.
- Boldt J. Use of albumin: an update. *Br J Anaesth* 2010; 104: 276-84
- British Society of Gastroenterology – Guidelines for the management of ascites in cirrhosis. *N Engl J Med* 2004; 350: 1.646-54.
- Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 1998; 317: 235-40.
- Dubois MJ The Treatment of hypoalbuminaemia in ICU. *Critical Care Medicine* 2006; 34: 2.536-2.540.
- EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2010; 53: 397-417.
- Finfer S et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004; 350: 2.247-2.256.
- Jacob M et al. Small-volume resuscitation with hyperoncotic albumin: a systematic review of randomized clinical trials. *Critical Care* 2008, 12: R34 (doi:10.1186/cc6812)
- Kuper M et al. The short-term effect of hyperoncotic albumin, given alone or with furosemide, on oxygenation in sepsis-induced Acute Respiratory Distress Syndrome. *Anaesthesia* 2007; 62: 259-263.
- Runyon BA et al. Management of adult patients with ascites caused by cirrhosis. *Hepatology* 1998; 27: 264-72.
- Runyon BA – American Association for Study of Liver Disease Practice Guideline. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. *Hepatology* 2004; 39: 1-16.
- Stanworth SJ et al. Appraisal of the evidence for the clinical use of FFP and plasma fractions. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2006; 19: 67-82.
- Szczepiorkowski Z et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice – Evidence-Based Approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *Journal of Clinical Apheresis* 2007; 22: 106-75.
- Wong F et al. New challenge of hepatorenal syndrome: prevention and treatment. *Hepatology* 2001; 34: 1242-51.

Allegati

