

QUADERNI SULLE IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE

N. 5

Le immunoglobuline



ASSOCIAZIONE IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE
onlus

Quaderni pubblicati da AIP onlus

- N.1** La sindrome di Wiskott Aldrich (WAS)
- N.2** Il sistema immunitario
- N.3** Le immunodeficienze primitive
- N.4** L' Agammaglobulinemia X-recessiva (XLA) o malattia di Bruton
- N.5** Le immunoglobuline
- N.6** La malattia Granulomatosa Cronica (CGD)
- N.7** La sindrome con iper-IgE e infezioni ricorrenti (sindrome di Giobbe)
- N.8** La fisioterapia respiratoria nelle immunodeficienze primitive
- N.9** Sindrome da delezione 22q11.2
(Sindrome di DiGeorge - Sindrome velo-cardio-facciale)
- N.10** Atassia Telangiectasia (AT) e sindromi correlate
- N.11** Immunodeficienza Comune Variabile (ICV)
- N.12** Le vaccinazioni nelle IDP

Quaderno N5 Le immunoglobuline

Revisione gennaio 2016

È vietata la riproduzione totale o parziale dell'opera senza l'autorizzazione di AIP Onlus.

Finito di stampare nel mese di maggio 2011 negli stabilimenti Color Art, Rodengo Saiano (Bs).

AIP onlus

Sede legale

Cattedra di Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Brescia,
Piazzale Spedali Civili, 1 - 25123 Brescia

Segreteria

Via Luigi Galvani, 18 - 25123 Brescia - Tel. e fax 030 3386557
e-mail: info@aip-it.org - www.aip-it.org

Per adesioni e donazioni

- Versamento su c/c postale n. 11643251 intestato a:
Associazione per le Immunodeficienze Primitive onlus
- Bonifico bancario
Ubi >< Banca - Filiale 6194 Brescia Crocifissa
Via Crocifissa di Rosa, 67 - 25128 Brescia
IBAN IT33V031111120800000000078
intestato a: Associazione per le Immunodeficienze Primitive onlus

Per la destinazione del 5 per mille: casella per Onlus C.F. 98042750178

Marzia Duse
Lucia Leonardi
Università "La Sapienza", Roma

Le immunoglobuline

(Revisione gennaio 2016)

La storia
Le caratteristiche
I preparati di immunoglobuline umane
Indicazioni ed aspetti pratici
Gestione domiciliare della terapia con immunoglobuline
sottocute

Coordinamento scientifico della serie

Alessandro Plebani
Università di Brescia

La storia

Nel 1890, *Emil Von Berhing* e *Shibasaburo Kitasato*, dimostrarono per la prima volta che il sangue (in particolare il siero) di animali vaccinati contro il tetano, era in grado di conferire resistenza se trasferito in animali non immuni e contagiati dal batterio responsabile del tetano che quindi non si ammalarono. Il sangue doveva quindi contenere sostanze capaci di combattere l'infezione neutralizzando le tossine batteriche, pertanto tali sostanze vennero definite "antitossine". Per la prima volta si ebbe la dimostrazione che il sangue poteva contenere sostanze protettive nei confronti delle infezioni anche se non era ancora chiaro che queste "antitossine" erano in realtà anticorpi, né se ne conosceva la struttura.

Qualche anno dopo, nella notte di Natale del 1896, *Berhing* somministrò il siero con "antitossine" a un bambino ammalato di difterite: il piccolo guarì dalla malattia altrimenti mortale.

La somministrazione di antitossine per la prima volta ad un essere umano fu il primo grande successo terapeutico che valse a *Berhing* l'assegnazione del primo premio Nobel per la Medicina.

Sull'onda di questa esperienza, nei decenni seguenti la pratica si consolidò e il plasma umano ed animale venne somministrato sia per prevenire, sia per curare molte altre malattie infettive come il morbillo, la poliomielite, l'epatite. Nel frattempo *Arne Tiselius* nel 1935 aveva validato una tecnica di laboratorio (la elettroforesi) che permetteva di separare dal plasma umano diverse frazioni di proteine: le albumine e le globuline, che vennero chiamate con le lettere del vocabolario greco: alfa, beta e gamma. Una volta separate, queste proteine poterono essere meglio studiate, tanto che lo stesso *Tiselius* nel laboratorio a Uppsala riuscì a dimostrare, insieme al suo collaboratore *Elvin Cabat*, che quelle proteine prima denominate "antitossine" (ovvero gli anticorpi) erano contenute proprio nella frazione globulinica gamma e pertanto presero il nome di gammaglobuline (o immunoglobuline, cioè globuline del sistema immune). Tuttavia occorsero ancora dieci anni prima che fossero poste le basi per la produzione industriale delle gammaglobuline a scopo terapeutico. Nel 1944, lo scienziato tedesco *Frederic Cohn* mise a punto una tecnica, definita "frazionamento alcolico" del pla-

sma, che consentiva di estrarre dal sangue tutte le proteine contenute, tra cui le gammaglobuline, in grandi quantità. Inizialmente si pensava di utilizzare le gammaglobuline solo per la cura o la profilassi delle malattie infettive, in quanto ancora non si conoscevano malattie del sistema immunitario. Qualche anno più tardi però, *Ogden Bruton*, tenente colonnello dell'esercito statunitense, ebbe modo di seguire e studiare il caso di un bimbo che in 4 anni aveva presentato 11 episodi di setticemia e innumerevoli broncopolmoniti e otiti. Bruton scoprì che il piccolo non produceva anticorpi a seguito delle vaccinazioni e dimostrò che nel suo sangue mancavano proprio le gammaglobuline; provò quindi a somministrare la frazione gammaglobulinica di Cohn e il bambino non ebbe più infezioni, con ciò stabilendo le basi per quella che ancor oggi è la terapia di elezione per queste immunodeficienze. Dagli anni 50 agli anni 80 si è assistito al progressivo perfezionamento dei preparati a base di immunoglobuline con immissione in mercato di prodotti sempre più stabili, duraturi, sicuri, efficaci e più facilmente somministrabili: dapprima per via intramuscolare, poi endovenosa e infine sottocutanea.

Le caratteristiche

La frazione di gammaglobuline che si ottiene dal plasma è costituita da 5 classi di immunoglobuline: IgD, IgE, IgM, IgA, IgG. Le IgD sono presenti in piccolissime quantità, praticamente non dosabili, e non hanno un ruolo importante nella difesa dalle infezioni. Anche le *IgE* hanno un ruolo marginale nella difesa dalle infezioni e, seppure in qualche misura legate alla difesa dai parassiti, di fatto la loro mancanza non causa infezioni. Le *IgM* vengono prodotte in occasione del primo contatto (prima infezione) con qualunque germe: sono anticorpi poco efficienti, ma costituiscono il passaggio obbligato per arrivare a produrre le altre classi di immunoglobuline.

Le *IgA* sono presenti nel sangue dove hanno però una funzione marginale; svolgono invece un'efficace azione di difesa soprattutto nelle secrezioni. Questi anticorpi abbondano particolarmente in lacrime, saliva, muco di bronchi e intestino e si dispongono proprio sulle superfici del canale intestinale, dei bronchi, degli occhi e delle vie urinarie formando una specie di "vernice" antisettica che rende più difficile l'attecchimento dei germi. La loro

mancanza favorisce pertanto soprattutto le infezioni intestinali e polmonari.

Le *IgG*, infine, sono gli anticorpi più importanti e più abbondanti nel sangue; sono diretti contro tutti gli agenti infettivi più diffusi in natura e rappresentano l'elemento principale delle difese contro i batteri.

I preparati di immunoglobuline umane

I preparati di immunoglobuline umane normali attualmente disponibili in commercio contengono soprattutto anticorpi di classe *IgG* (circa il 96-98%) ed è per questo che la terapia sostitutiva con Immunoglobuline causa un innalzamento solo dei valori delle *IgG*; non variano infatti i livelli sierici postinfusionali di *IgM* e *IgA* in quanto tali anticorpi sono contenuti nei preparati a base di immunoglobuline solo in tracce. Ma, come abbiamo visto, questi anticorpi non sono rilevanti ai fini delle difese del paziente perché, quand'anche fossero presenti nei preparati e raggiungessero il sangue, le *IgA* non riuscirebbero a raggiungere le secrezioni dove svolgono la funzione principale. Al contrario, le *IgA* presenti nei preparati a base di immunoglobuline ne possono ridurre la tollerabilità rendendosi in alcuni casi responsabili di reazioni avverse, anche importanti, in corso di infusione. Le immunoglobuline sono derivate dal plasma di donatori sani e, indipendentemente dal metodo di frazionamento utilizzato, per tutte le preparazioni viene garantito un contenuto di anticorpi sostanzialmente sovrapponibile. Sono necessarie circa 8-10 donazioni di sangue per produrre un preparato di Immunoglobuline di 12 gr. Una singola infusione di immunoglobuline può richiedere oltre 3 volte questo dosaggio. Tutte le case produttrici di immunoglobuline, prima della immissione in commercio dei preparati, devono inoltre verificare che i prodotti rispondano a tutti i requisiti di qualità fondamentali che riguardano: efficacia, sicurezza e tollerabilità.

- 1) L'**efficacia** è garantita dalla presenza nei preparati di anticorpi diretti contro tutti gli agenti infettivi più frequenti e potenzialmente pericolosi. Dal momento che non tutti i donatori sani possiedono anticorpi diretti contro tutti i germi (ne è un esempio chi non ha mai contratto il morbillo e non ha quindi anticorpi antimorbillo), ogni serie di flaconi (chiamata "lotto") deve essere ottenuta mescolando il plasma prelevato da almeno

5000 donatori: quanto maggiore è il numero dei donatori, tanto maggiore è la probabilità che tutti i tipi di anticorpi siano presenti in quantità ottimale (con massima efficacia protettiva del preparato). Questo viene comunque verificato in ogni lotto al termine della produzione, controllando che la quantità dei più importanti anticorpi non sia inferiore a concentrazioni prestabilite.

- 2) Se il primo requisito è soddisfatto, il lotto viene controllato anche per quanto riguarda la **sicurezza**. In altre parole, viene verificato che non siano presenti agenti infettivi che potrebbero contagiare il paziente con malattie trasmissibili con il sangue o i suoi derivati, come l'epatite B o l'epatite C o l'HIV, il virus che causa l'AIDS. Per evitare questi rischi, i centri di raccolta del sangue provvedono a selezionare all'origine i donatori, che vengono periodicamente controllati per quanto riguarda l'epatite e il virus HIV, vengono inoltre esclusi eventuali donatori che hanno alterata funzionalità del fegato, anche se non soffrono di epatite. Queste misure sono importantissime, ma non sufficienti ad annullare completamente il rischio di donatori infetti: se l'infezione è recente, sappiamo che ci può essere il cosiddetto "periodo-finestra", un periodo in cui è già presente nel sangue l'infezione, ma non si sono ancora sviluppati gli anticorpi che ne segnalano la presenza. Mancando le sentinelle dell'infezione, gli esami di screening risultano allora falsamente negativi. Oppure se non conosciamo il virus o l'agente infettivo, ovviamente non possiamo né cercarlo né riconoscerlo. Va tuttavia sottolineato che il procedimento di estrazione delle gammaglobuline (a differenza di tutti gli altri emoderivati) ha sempre implicato passaggi particolari che tendono a distruggere i virus eventualmente presenti, riducendo quindi moltissimo il rischio di infezioni secondarie (non si sono infatti mai verificate trasmissioni del virus HIV, per esempio). Inoltre, le case produttrici sono attualmente obbligate ad applicare ulteriori procedimenti di sicurezza (chiamati di "lavaggio"), che annullano in misura pressoché totale la presenza di eventuali contaminazioni virali. Attualmente si può ragionevolmente asserire che le immunoglobuline del commercio sono "sicure"; ovviamente questo vale solo per gli agenti infettivi che noi conosciamo e che

siamo quindi in grado di controllare e misurare. Ad ogni modo, a titolo puramente cautelativo, viene consigliato a pazienti sottoposti regolarmente a infusione di immunoglobuline di eseguire test virologici almeno ogni due anni.

- 3) Per quanto concerne la **tollerabilità**, è noto che le immunoglobuline possono causare effetti collaterali. Le reazioni avverse avvengono raramente (in non più del 5 % delle infusioni), sono più probabili durante le prime infusioni e più spesso per via endovenosa che sottocutanea. I sintomi da reazione avversa più riportati sono nausea, febbre, dolori muscolari, soprattutto lombari, dolore addominale, dolori articolari, cefalea, lieve riduzione della pressione sanguigna. In tal caso è possibile ridurre la velocità di infusione o sospenderla temporaneamente con risoluzione della sintomatologia. Molto più raramente possono verificarsi reazioni avverse più severe come la mancanza di respiro, eruzioni cutanee, dolore toracico che richiedono la sospensione del trattamento. Infine rarissime sono le reazioni gravi come il collasso o lo shock anafilattico che necessitano l'utilizzo di adrenalina. Meno frequenti e gravi sembrano essere le reazioni alla somministrazione di immunoglobuline per via sottocutanea, in cui gli effetti collaterali più comuni sono rappresentati da edema, arrossamento e prurito nei siti di infusione che in genere regrediscono nell'arco di 24-48 ore e si manifestano più frequentemente nelle prime settimane di terapia, riducendosi nel corso delle successive infusioni. Molti sforzi sono stati fatti per capire che cosa inducesse questi effetti collaterali e, nell'ipotesi che fossero indotti da fattori contaminanti i preparati, tutte le case produttrici hanno elaborato strategie diverse e complesse per identificarli ed eliminarli. Con queste misure è sensibilmente aumentata la tollerabilità delle immunoglobuline ma non si sono eliminati i fattori individuali per cui – come è esperienza comune – lo stesso preparato, assolutamente ben tollerato da un paziente, può essere invece mal tollerato da un altro. Non se ne conoscono appieno ragioni, ma in ogni caso è indicato e si raccomanda che, una volta iniziata la terapia con un preparato che si è dimostrato ben tollerato, questa venga proseguita sempre con le immunoglobuli-

ne della medesima casa produttrice. Non si può comunque escludere che i segni di scarsa tollerabilità compaiano in qualunque momento, anche dopo anni di terapia: se i sintomi risultano occasionali o saltuari possono essere evitati o ridotti con l'impiego di farmaci di uso comune (premedicazione); se al contrario persistono ad ogni infusione o peggiorano, è allora indicato cambiare il prodotto di immunoglobuline. Peraltro, l'insorgenza dei sintomi non sempre è immediata e reazioni tardive, ma molto meno gravi, possono verificarsi anche ore dopo il termine dell'infusione ed è importante quindi che i pazienti segnalino ai medici curanti qualunque sintomo o disturbo comparso nelle 24 ore seguenti la somministrazione.

I prodotti disponibili in Italia oggi sono elencati nella seguente tabella.

Preparati di IgG per via endovenosa disponibili in Italia

Denominazione	Concentrazione	Confezioni	Produttore
Flebogamma	soluzione 5%	0.5g, 2.5g, 5g,10g	Grifols UK
Gamten	soluzione 10%		
Octagam	soluzione 10%	1g, 2.5g, 5g, 10g	Octapharma Italy Spa
Octanorm			Octapharma Ltd
Intratect	soluzione 5%	1g, 2.5g, 5g, 10g	Biotest
Kiovig	soluzione 10%	1g, 2.5g, 5g, 10g	Baxalta Italy Srl
Privigen	soluzione 10%	5g, 10g, 20g	CSL Behring SpA
IGvena	soluzione 5%		Kedrion Spa
Venital			Kedrion Spa

Preparati di IgG per via sottocutanea

Denominazione	Concentrazione	Confezioni	Produttore
Hyqvia			Baxalta Italy Srl
Subcuvia			Baxalta Italy Srl
Hizentra			CSL Behring SpA

Caratteristiche principali dei nuovi preparati per IG

Elevato grado purezza (96-99%): indispensabile per mantenere nel tempo l'integrità strutturale delle IgG

Formulazioni con concentrazione minima di IgA fino a valori in tracce (< 25- 50 µg/ml)

Aumento della concentrazione di immunoglobuline ed aumento della velocità di infusione fino a 7-8 ml /kg/h (riduzione dei tempi di infusione)

Indicazioni ed aspetti pratici

Le immunoglobuline sono indicate in tutte le immunodeficienze caratterizzate da difetti di produzione di anticorpi (come la agammaglobulinemia X-recessiva o la immunodeficienza comune variabile). Il loro impiego ha modificato drasticamente la prognosi con aumento della sopravvivenza e riduzione delle complicanze più gravi (setticemie, polmoniti).

In passato (anni 60-80) erano disponibili solamente Immunoglobuline per via intramuscolare (IMIG) che comportavano notevoli problemi pratici: in primo luogo la quantità iniettabile era davvero modesta: il volume di liquido tollerabile per via intramuscolare, infatti, non poteva essere eccessivo e limitava la quantità di immunoglobuline somministrabili; per raggiungere livelli “protettivi”, si era quindi costretti ad aumentare la frequenza delle iniezioni che spesso dovevano essere ripetute anche per 2-3 giorni di seguito per ogni settimana dell’anno (e per tutta la vita!). I tessuti muscolari ne soffrivano ed inoltre le gammaglobuline iniettate raggiungevano il sangue lentamente e in parte venivano distrutte ancor prima di raggiungere il circolo. Di conseguenza i pazienti trattati raggiungevano livelli di gammaglobuline plasmatiche assai modesti, non superiori a 1/3 di quelli che sono attualmente considerati accettabili.

A fronte della scarsa “resa” di questa terapia, gli effetti collaterali erano inoltre molto spiacevoli: le continue iniezioni nei glutei causavano granulomi, ascessi, irritazione e dolore, tanto da far sì che dopo qualche anno di terapia i pazienti rifiutassero di proseguire e preferissero ammalarsi.

La terapia era ancora più gravosa nel caso di infezione intercorrente: le dosi di gammaglobuline dovevano essere aumentate e spesso si doveva ricorrere alla trasfusione di sangue intero o di plasma per apportare in poco tempo grandi quantità di anticorpi prontamente disponibili con rischio di trasmettere l’epatite, sia la B che la C, di cui allora non si conoscevano i virus.

Infine, non irrilevante era il problema del mercurio che, usato come stabilizzante delle preparazioni del commercio, tendeva ad accumularsi nei tessuti con il pericolo di tossicità a lungo termine.

D’altro canto, i tentativi di somministrare i preparati di IMIG per altra via avevano causato importanti reazioni collaterali ed era emerso che per ar-

rivare alla somministrazione per via endovenosa doveva essere almeno in parte modificata la molecola o perfezionate le tecniche di estrazione e conservazione. Inizialmente si tentò di modificare la molecola di gammaglobuline con diverse metodiche (IVIG di prima e seconda generazione): il trattamento (enzimatico o chimico) alterava sì la molecola delle immunoglobuline e le rendeva tollerabili, ma ne causava anche un'importante perdita di attività. Alla fine degli anni 70, si riuscirono finalmente a produrre preparati somministrabili per via endovenosa (IVIG) a molecola integra (le cosiddette immunoglobuline di terza generazione) che mantenevano tutta l'efficacia degli anticorpi con un'eccellente tollerabilità. L'immissione sul mercato di gammaglobuline somministrabili per via endovenosa ha davvero impresso una svolta importante nella terapia sostitutiva delle immunodeficienze da difetto anticorpale: non causano dolore e si possono somministrare in quantità virtualmente illimitate; la terapia può essere eseguita senza alcun problema e può essere calibrata nelle dosi che, infatti, possono essere agevolmente personalizzate a seconda della costituzione del paziente, della durata in circolo degli anticorpi o del loro consumo occasionale (infezioni intercorrenti); l'obiettivo è di consentire al paziente il raggiungimento dei livelli minimi protettivi di IgG preinfusionali. Questo traguardo ha ridotto drasticamente le complicanze infettive "minori", ha virtualmente annullato le complicanze più severe (encefaliti) e ha comportato, anche nei pazienti che avevano già sviluppato complicanze polmonari permanenti, un netto miglioramento degli indici di funzionalità respiratoria.

Tuttavia vi sono altri "limiti" della terapia con IVIG non ancora superati: il costo delle preparazioni, il costo del ricovero ospedaliero, il costo individuale dei pazienti (o dei loro familiari) che devono perdere un giorno di lavoro una o due volte al mese per eseguire l'infusione. Per tale ragione, sono state intraprese altre strade, tra cui la più promettente è senza dubbio la somministrazione delle immunoglobuline per via sottocutanea. Questa via di somministrazione è stata già tentata in passato, quando ancora non erano disponibili le IVIG con buoni risultati. Il gruppo pionieristico con a capo il prof. Burgio e il prof. Ugazio trent'anni fa proprio in Italia aveva elaborato una strategia per infondere sottocute le gammaglobuline per uso

intramuscolare: si utilizzava un ago “butterfly” (a “farfalla”) molto sottile, lo si inseriva sotto la pelle dell’addome, inclinandolo di circa 45° (quindi senza il problema di reperire una vena!) e si fermava con un cerotto. L’ago veniva connesso con una siringa inserita in una pompa-infusore a batteria, veniva dato un tempo (circa 6-8 ore) e accesa la pompa: lo stantuffo spingeva le immunoglobuline alla velocità necessaria al completamento della infusione nei tempi previsti. Si eseguivano le prime infusioni (che dovevano essere settimanali) in ospedale, dapprima ad opera del personale medico e paramedico, poi, sotto il loro controllo, erano il paziente o i familiari ad eseguire le procedure e infine, se tutto era stato imparato correttamente, veniva consegnata la pompa alla famiglia, che ne faceva uso direttamente a domicilio. L’infusione copriva l’arco della notte e poteva quindi essere eseguita senza alcuna interferenza con l’attività normale di tutti i giorni. I risultati della terapia erano eccellenti: tutti i pazienti avevano tollerato bene la terapia, avevano raggiunto il traguardo terapeutico con livelli normali di IgG e non dovevano più andare in ospedale. Tuttavia non mancavano i disagi, innanzitutto la paura; tutti i pazienti temevano di muoversi nella notte e di procurare dei danni inavvertitamente per spostamenti dell’ago inserito in addome. Di fatto quindi l’infusione veniva fatta di giorno limitando per molte ore le attività quotidiane. Inoltre l’inserzione dell’ago era dolorosa e l’infusione lasciava per qualche ora un indurimento locale, a volte un arrossamento con senso di bruciore. Proprio agli inizi degli anni 80 inoltre entravano in commercio le IVIG e tutti i pazienti di fronte alla scelta se proseguire con le iniezioni sottocute o cambiare la via di somministrazione scelsero la via endovenosa. La somministrazione per via sottocutanea è stata così abbandonata momentaneamente; tuttavia sulla spinta dei limiti delle IVIG di cui abbiamo parlato, la tecnica della somministrazione sottocute è stata ripresa ormai da diversi anni con prodotti elaborati ad hoc e mettendo a frutto la precedente esperienza. Se le iniezioni erano dolorose, troppo lunghe e non prive di rischio di tossicità per accumulo di mercurio, ora si impiegano creme antidolorifiche molto efficaci, che annullano qualunque sensazione di bruciore, dolore o fastidio e consentono quindi di evitare il disagio dell’iniezione. I tempi sono stati minimizzati grazie all’utilizzo di una pompa di infusione perfezionata,

costituita da un deflussore collegato ad un ago sottilissimo che viene inserito direttamente e perpendicolarmente sulla cute in sede addominale, sui fianchi o sulla coscia, che permette di aumentare la velocità di infusione evitando il dolore e l'accumulo di immunoglobuline nei tessuti.

Le immunoglobuline infatti si depositano nello spazio sottocutaneo da cui vengono in seguito rilasciate lentamente, arrivando allo spazio intravascolare e raggiungendo un picco massimo di concentrazione sierica in 4-5 giorni circa. Lo schema generalmente adottato per le immunoglobuline sottocute prevede una somministrazione settimanale, corrispondente a un quarto della dose cumulativa mensile abitualmente somministrata per via endovenosa con una efficacia nei confronti della prevenzione delle infezioni paragonabile o addirittura superiore perché vengono mantenuti dei livelli più stabili con le dosi refratte. Da circa un anno inoltre, grazie all'utilizzo di avanzate biotecnologie, è stato prodotto e disponibile in commercio un nuovo preparato di immunoglobuline somministrabili per via sottocutanea che garantisce un'importante riduzione del disagio legato ai minimi, ma frequenti effetti avversi di questa terapia (edema locale, eritema) e la possibilità di ridurre ulteriormente i tempi di infusione anche quando servono volumi significativi di IgG (come nei soggetti adulti con elevato peso corporeo). Si tratta di preparati di immunoglobuline umane normali associate a un enzima, la ialuronidasi, che ne facilita l'assorbimento e il raggiungimento del compartimento vascolare, mantenendo però intatti i requisiti di tollerabilità. Con questa strategia si possono somministrare volumi di IgG molto più elevati di quanto non fosse fino ad oggi possibile per via sottocutanea e ne consegue che la cadenza della terapia può essere allungata, fino ad arrivare anche a una somministrazione al mese, come nella terapia per via endovenosa.

Per quanto riguarda gli eventi avversi, è stato osservato che il tasso di reazioni sistemiche con SCIG è di circa 3%, quasi la metà rispetto a quanto riportato nelle infusioni di IVIG (circa 5%). Tra gli effetti collaterali più frequenti in corso di terapia con SCIG vanno ricordati l'edema, l'eritema e il prurito nei siti di infusione che tuttavia si manifestano più frequentemente nelle prime settimane di terapia, riducendosi nel cor-

so delle successive infusioni. Nel caso di somministrazione sottocute di immunoglobuline associate a ialuronidasi, la cadenza mensile di somministrazione abbassa potenzialmente e ulteriormente anche il rischio di reazioni avverse.

Esaminando infine la qualità di vita del paziente, la terapia con SCIG è sicuramente preferita per molti aspetti. I pazienti riferiscono una certa libertà e indipendenza legate alla possibilità di eseguire la terapia a domicilio e in qualunque momento della giornata con riduzione del numero di assenze lavorative e scolastiche. Il netto miglioramento dei risvolti psicologici sul paziente sono inoltre legati a una più partecipata gestione del processo terapeutico.

Gestione domiciliare della terapia con immunoglobuline sottocute

La gestione domiciliare richiede alcuni accorgimenti che sono importanti per la famiglia/paziente che la pratica:

- 1) Innanzitutto è bene assicurarsi di avere sempre un quantitativo adeguato di aghi, siringhe e deflussori compatibili con la pompa infusore e adeguate quantità di farmaco
- 2) È fondamentale perciò controllare la scadenza del piano terapeutico
- 3) Mantenere bene la pompa di infusione che necessita di controlli annuali.
- 4) Tenere e compilare scrupolosamente un diario clinico con informazioni sulla data di infusione, quantità, velocità di infusione ed eventuale comparsa di effetti avversi
- 5) Annotare eventuali episodi infettivi tra un'infusione e la successiva.

Queste informazioni consentono di stabilire una terapia sempre più personalizzata volta a ridurre il più possibile il rischio di reazioni avverse, ottimizzando contemporaneamente il timing della somministrazione di IgG al fine di ottenere il più alto livello di protezione dalle infezioni.



ASSOCIAZIONE IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE
onlus

AIP onlus riunisce in Italia le famiglie e i pazienti affetti da malattie di origine genetica legate al sistema immunitario, malattie gravi, rare e poco conosciute.

È stata fondata nel 1991 da un gruppo di pazienti, di familiari e di medici interessati alla diffusione dell'informazione ed alla promozione della ricerca in questo campo. È una **Organizzazione Non Lucrativa di Utilità Sociale (onlus)**, iscritta nel Registro Generale della Regione Lombardia.

AIP è retta e gestita da un Consiglio Direttivo e da alcune famiglie di riferimento a livello locale ed è seguita, sul piano scientifico, da un Comitato Scientifico del quale fanno parte alcuni tra i più accreditati Clinici e Ricercatori italiani.

AIP supporta la rete IPINET (Italian Primary Immunodeficiencies Network) che ha lo scopo di formulare raccomandazioni diagnostiche e terapeutiche per le immunodeficienze primitive da applicare sul territorio nazionale.

AIP aderisce all'IPOPI (International Patient Organization for Primary Immunodeficiencies), organismo internazionale che raggruppa le varie associazioni nazionali per le immunodeficienze primitive.

Obiettivi

- Creare una “rete” di comunicazione tra le famiglie per scambiarsi esperienze e condividere problemi, nonché intervenire economicamente in caso di necessità
- Informare i pazienti e le loro famiglie sulla ricerca, sulla diagnosi e sulle terapie relative alle IDP
- Diffondere le informazioni sulle IDP nell'opinione pubblica, tra i medici e il personale paramedico
- Sostenere la ricerca scientifica e tecnologica nell'ambito della diagnosi e della terapia delle immunodeficienze primitive
- Favorire una “rete” nazionale, geografica e per patologie, dei centri clinici ed universitari sulle IDP
- Assicurare ai pazienti il riconoscimento dei loro diritti sul piano sanitario, scolastico e lavorativo, anche con interventi legislativi
- Garantire ai pazienti ricoverati e/o in Day Hospital un'assistenza ottimale per livello tecnico-scientifico, in un ambiente rispettoso del malato.



ASSOCIAZIONE IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE
onlus

SEDE LEGALE

Cattedra di Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Brescia,
Piazzale Spedali Civili, 1 - 25123 Brescia

SEGRETERIA

Via Luigi Galvani, 18 - 25123 Brescia
Tel. e fax 030 33 86 557
e-mail: info@aip-it.org - www.aip-it.org

