

## Terapia sostitutiva con immunoglobuline umane endovenose (IntraVenous ImmunoGlobulin, IVIG) - Scheda

**Marche: USA** Bivigam; Carimune NF; Cuvitru; Flebogamma DIF; GamaSTAN S/D; Gammagard; Gammagard S/D Less IgA; Gammagard S/D [DSC]; Gammaked; Gammaplex; Gamunex-C; Hizentra; Hyqvia; Octagam; Privigen

**Marche: Canada** Cuvitru; Gamastan S/D; Gammagard Liquid; Gammagard S/D; Gamunex; Hizentra; IGIVnex; Octagam 10%; Panzyga; Privigen

### Punti chiave

- La somministrazione di immunoglobuline per via endovenosa non è una panacea, è un trattamento usato esclusivamente sotto consiglio del medico per infezioni gravi e ricorrenti
- È un trattamento costoso e raro
- Può avere seri effetti collaterali (vedi di seguito)
- È una buona opzione per alcuni pazienti con macroglobulinemia di Waldenström

### Introduzione

La macroglobulinemia di Waldenström (WM) è un linfoma non-Hodgkin e un cancro al sistema immunitario caratterizzato da alti livelli di IgM nel sangue e cellule WM (altrimenti note come cellule linfoplasmocitiche) nel midollo osseo. Esistono cinque immunoglobuline (Ig) fondamentali o anticorpi, proteine che aiutano il corpo a combattere le infezioni: IgG, IgA, IgM, IgD, e IgE. Molti pazienti con WM hanno bassi di immunoglobuline “non coinvolte” IgA e IgG, che persistono nonostante il trattamento della malattia. I bassi livelli di immunoglobuline non sempre risultano in infezioni gravi e frequenti, ma bassi livelli di IgA e IgG possono essere associati alla progressione della WM in individui che hanno MGUS IgM. Molti pazienti con WM presentano inoltre infezioni gravi e ricorrenti, soprattutto sinusiti e polmoniti.

### Cosa succede nei pazienti con WM e cosa sono le immunoglobuline?

Le IgM sono i primi anticorpi a rispondere a un’infezione. Sebbene alti livelli di IgM monoclonali (anticorpi identici appartenenti alla stessa linea cellulare) siano presenti nei casi di WM, non è certo che questi cloni di IgM rispondano all’infezione nella maniera usuale. Le IgA giocano un ruolo cruciale nella funzione immunologica delle membrane mucose, come quelle presenti nel tratto respiratorio e nel tratto gastrointestinale. Le IgG sono il tipo di anticorpi più comune trovati nel siero sanguigno e nel fluido

## Terapia sostitutiva con immunoglobuline umane endovenose (IntraVenous ImmunoGlobulin, IVIG) - Scheda

extracellulare, essendo per questo motivo le principali immunoglobuline a offrire protezione da virus, batteri e funghi. Circa il 70% dei pazienti con WM presenta bassi livelli di IgG anche al momento della diagnosi. La maggior parte dei trattamenti per WM riduce le IgG a un livello ancora inferiore. Le funzioni del sistema immunitario sono ridotte dal linfoma non-Hodgkin o come effetto collaterale del trattamento, il che rende molti pazienti affetti da WM più vulnerabili a infezioni gravi e/o ripetute. I pazienti affetti da WM che presentano sinusiti o infezioni bronchiali gravi e ripetute che richiedono l'uso di antibiotici appartengono al gruppo che beneficia maggiormente della terapia sostitutiva con immunoglobuline per via endovenosa (IVIG). IV è l'acronimo di "intravenous" (endovenosa), mentre IG significa "immunoglobulin G" (immunoglobulina G, IgG o gammaglobulina). Alcuni pazienti nascono con bassi livelli di IgG, IgA e IgM (ipogammaglobulinemia primaria). I pazienti con WM che presentano bassi livelli sia di IgA che di IgG in forma cronica sono affetti da ipogammaglobulinemia secondaria.

### **Quando si ricorre alla somministrazione di IVIG?**

È bene enfatizzare che non tutti i pazienti con bassi livelli di IgG e/o IgA sono affetti da infezioni gravi e/o ricorrenti. Inoltre, tali infezioni possono avvenire per altre ragioni, quali la neutropenia (bassi livelli di un altro tipo di globuli bianchi che combattono le infezioni) o la soppressione di cellule T. Hunter et al. trovarono una bassa concentrazione di IgG e IgA in pazienti di WM nonostante il trattamento stesse funzionando e alcuni fossero in completa remissione. Gli oncologi si pongono domande riguardanti il tipo di infezioni che i pazienti presentano, quanto spesso queste compaiono e se compaiono nei mesi invernali. La terapia con IVIG è spesso indicata per pazienti con bassi livelli di IgG che soffrono di infezioni frequenti, solitamente sinusiti e infezioni bronchiali durante i mesi invernali. Sono particolarmente vulnerabili anche quei pazienti in cui gli antibiotici profilattici (utilizzati per prevenire le malattie) non hanno funzionato contro infezioni ricorrenti, i pazienti affetti da infezioni frequenti nonostante siano propriamente vaccinati o quelli affetti da gravi infezioni che richiedono l'assunzione di antibiotici per via endovenosa o il ricovero. Se l'infezione si presenta durante i mesi invernali, la somministrazione mensile di IVIG può essere interrotta in primavera, quando l'alto rischio di infezioni è passato. È importante notare che mancano test clinici per i pazienti con WM e che hanno ricevuto IVIG. Inoltre non è chiara la dose di IgG da prescrivere. Esistono delle dosi raccomandate, ma a volte il

## Terapia sostitutiva con immunoglobuline umane endovenose (IntraVenous ImmunoGlobulin, IVIG) - Scheda

paziente ha bisogno di una dose maggiore. È una decisione che prenderà il tuo oncologo, a volte dopo consultazione con uno specialista delle malattie infettive o con un immunologo.

### **Cos'è la somministrazione di IVIG e come avviene?**

La somministrazione di IVIG è una terapia che esiste da qualche decennio ed è utilizzata per curare diversi tipi di malattie. Prevede l'utilizzo di prodotti che possono essere somministrati tramite flebo. Dato che esistono milioni di germi diversi e nessuno possiede anticorpi per combatterli tutti, il modo migliore per assicurarsi che la terapia contenga una grande varietà di anticorpi è di raccogliere plasma (un componente del sangue) da molte persone, in modo che le IVIG contengano anticorpi provenienti da 10.000-50.000 donatori sani. Questi prodotti contengono generalmente il 95% di IgG non modificate e solo alcune tracce di immunoglobuline A (IgA) o immunoglobuline M (IgM). Prodotte in conformità agli standard dell'Organizzazione mondiale della sanità, si tratta di IgG altamente purificate il cui utilizzo estremamente sicuro è comprovato. Le aziende che producono immunoglobuline aggiungono vari stabilizzatori (per esempio, saccarosio, glucosio, maltosio) oppure amminoacidi, quali glicina o prolina per prevenire l'agglomerazione delle molecole di IgG. Il contenuto di sodio varia anche a seconda del prodotto. Prodotti destinati a uso endovenoso (per esempio, medicinali liquidi somministrati direttamente in vena tramite siringa o catetere endovenoso) sono denominati immunoglobuline endovenose (IVIG), mentre prodotti per uso sottocutaneo (somministrati tramite iniezione sotto pelle) sono denominati immunoglobuline sottocutanee (SCIG). Esiste anche una versione intramuscolare (somministrata tramite iniezione all'interno del muscolo) del prodotto. La terapia con immunoglobuline endovenose è parecchio costosa in tutte le sue forme. Se somministrata mensilmente, il costo annuale raggiungerebbe i 40.000-50.000 \$.

È importante capire che le immunoglobuline somministrate sostituiscono in parte quelle che dovrebbero essere prodotte dal corpo, ma non stimolano il sistema immunitario del paziente a produrne di nuove. La maggior parte delle immunoglobuline, siano esse prodotte dal sistema immunitario del paziente o somministrate tramite la terapia, sono consumate o "metabolizzate" dal corpo in 3-4 settimane e devono essere reintegrate. Quando le trasfusioni di IVIG vengono somministrate una volta al mese, solitamente si

## Terapia sostitutiva con immunoglobuline umane endovenose (IntraVenous ImmunoGlobulin, IVIG) - Scheda

---

verifica un “picco” molto alto nei livelli di IgG nel sangue subito dopo la ricezione della dose, per poi calare alla fine del mese, quando è prevista la nuova dose. Per contro, le SCIG (immunoglobuline sottocutanee) sono somministrate in modo relativamente lento, direttamente sotto pelle. Dato che piccole dosi vengono somministrate più frequentemente e le immunoglobuline vengono assorbite più lentamente, i fenomeni di picco e di calo associati con le IVIG potrebbero non essere osservati con le SCIG. Pazienti che soffrono effetti collaterali dovuti agli elevati picchi di IgG o si sentono “spenti” o deboli prima della somministrazione della nuova dose di IVIG potrebbero preferire le SCIG. La terapia con immunoglobuline per via sottocutanea può essere un’alternativa per quei pazienti che incontrano difficoltà con la somministrazione endovenosa e/o hanno una reazione negativa alla terapia con IVIG. I pazienti devono impegnarsi a seguire la terapia e non “saltare” alcuna dose o cambiarne il regime senza prima consultare il medico.

### **Cosa devo comunicare al mio medico prima di iniziare la terapia sostitutiva con IVIG?**

Informa il tuo medico di ogni eventuale allergia a farmaci, alimenti o altre sostanze (per esempio, il lattice). Chiedi consiglio su eventuali vaccini in programma, in quanto vaccinarsi mentre in terapia potrebbe aumentare il rischio di infezioni o rendere inefficace il vaccino stesso. In caso di gravidanza o allattamento, consulta il medico riguardo i rischi e i benefici che la terapia comporterebbe sul bambino. In previsione di iniezioni intramuscolari, informa il medico in caso di carenza di piastrine. In previsione di iniezioni endovenose, informa il medico in caso il tuo corpo non sia in grado di scomporre il fruttosio. Alcuni dei prodotti a base di immunoglobuline contengono sorbitolo. Se stai seguendo una dieta a basso contenuto di sodio o che non prevede la consumazione di sodio, informa il tuo medico, in quanto questi prodotti contengono sodio. Se hai un’alta concentrazione di zucchero nel sangue (diabete), informa il medico riguardo quali test glicemici è preferibile utilizzare. Assicurati che tutte le figure che ti assistono a livello sanitario sappiano che stai seguendo una terapia con IVIG. Queste includono medici curanti, infermieri, farmacisti e dentisti.

### **Che rischi comporta la terapia sostitutiva con IVIG?**

## Terapia sostitutiva con immunoglobuline umane endovenose (IntraVenous ImmunoGlobulin, IVIG) - Scheda

---

La maggior parte dei pazienti risponde bene alla terapia. Reazioni avverse (negative) avvengono nel 5-10% delle trasfusioni IVIG. Le reazioni avverse sono rare in pazienti che ricevono IVIG regolarmente.

### Potenziati sintomi dovuti al trattamento:

- Sintomi simili a quelli influenzali possono accompagnare l'utilizzo di IVIG, soprattutto in pazienti con infezioni batteriche in corso e WM. Altri sintomi possono somigliare a quelli che accompagnano l'insorgere di infezioni in individui con funzioni immunitarie intatte. Tali sintomi possono includere brividi, febbre, rossori, dolori muscolari e alle articolazioni, malessere generale, nausea, vomito, e/o mal di testa.
- Il mal di testa è più comune in pazienti che soffrono di emicrania.
- Tali sintomi possono essere particolarmente pronunciati alla prima somministrazione di IVIG. Ai pazienti affetti da WM devono essere somministrati antibiotici appropriati per eventuali infezioni in corso prima che questi possano ricevere la prima dose di IVIG o se sono trascorsi diversi mesi dall'ultima terapia endovenosa. In tali casi, è necessario che trascorrono uno o due giorni e che ci siano prove evidenti che l'infezione stia rispondendo all'antibiotico e sia sotto controllo (per esempio, assenza di febbre alta o altri sintomi acuti). Tuttavia, l'inizio della terapia con immunoglobuline non deve essere ritardato ulteriormente in pazienti con infezioni che non rispondono alla terapia antimicrobica.
- I sintomi possono essere ridotti somministrando le IVIG lentamente. In alternativa, è procedura abituale somministrare acetaminofene o farmaci antinfiammatori non steroideali, quali ibuprofene e/o steroidi a breve durata d'azione prima della terapia.
- Se i sintomi sono ancora presenti, si può interrompere temporaneamente la trasfusione e/o trattare specificamente i sintomi. Altri tipi di reazioni avverse alla trasfusione sono rari ma potrebbero presentarsi. La gestione di tali reazioni non rientra negli obiettivi della presente scheda informativa.

## Terapia sostitutiva con immunoglobuline umane endovenose (IntraVenous ImmunoGlobulin, IVIG) - Scheda

---

### Potenziali reazioni ed effetti collaterali dovuti al trattamento e come gestirli:

- Potenziali gravi reazioni si presentano nell'1-6% dei pazienti. I rischi più gravi della terapia con IVIG sono: trombosi (coaguli sanguigni), disfunzioni renali e grave insufficienza renale.
- Il rischio di reazioni avverse aumenta all'aumentare delle dosi di IVIG.
- Molti degli effetti collaterali negativi conosciuti hanno più probabilità di presentarsi durante la prima trasfusione o alla prima trasfusione di un nuovo prodotto.
- Più della metà delle reazioni avviene entro le prime ore seguenti la trasfusione.
- Qualora possibile, passare da un prodotto ben tollerato a un altro dovrebbe essere evitato, inoltre è bene non procedere a tali cambiamenti senza previa consultazione del medico.
- I pazienti che stanno per iniziare la terapia con IVIG o quelli che hanno appena cambiato prodotto devono essere seguiti attentamente da un clinico che abbia familiarità con i segni e sintomi nelle reazioni alle IVIG. Si suggerisce di adottare velocità di trasfusione basse con aumenti graduali in caso di nuovi pazienti o in caso di cambiamento di prodotto.

### Altre considerazioni:

- Gravi problemi renali sono stati osservati in connessione alla terapia con immunoglobuline umane. Tali problemi sono più comuni in pazienti che utilizzano prodotti contenenti saccarosio. Il rischio aumenta in caso di problemi ai reni preesistenti, un'alta concentrazione di zucchero nel sangue (diabete), perdita di fluidi (disidratazione) o basso volume ematico, infezione sanguigna o proteine anormali nel sangue. Le probabilità possono inoltre aumentare in caso di età superiore ai 65 anni o in caso di assunzione di altri farmaci che possono danneggiare i reni.
- Per i pazienti affetti da WM con iperviscosità del sangue può esistere un rischio più alto di effetti collaterali negativi. Complicazioni tromboemboliche (trombosi venosa profonda, embolia polmonare) possono verificarsi a causa dell'iperviscosità, soprattutto in pazienti che presentano fattori di rischio quali età avanzata, episodi tromboembolici precedenti, immobilità, diabete mellito, pressione del sangue alta, dislipidemia (alta concentrazione di trigliceridi nel

## Terapia sostitutiva con immunoglobuline umane endovenose (IntraVenous ImmunoGlobulin, IVIG) - Scheda

sangue, bassa concentrazione di colesterolo lipoproteico ad alta densità/HDL-C e bassa concentrazione di colesterolo lipoproteico a bassa densità/LDL-C) o in pazienti che ricevono IVIG ad alto dosaggio a velocità di trasfusione alta o ne ricevono una dose eccessiva. Tuttavia, effetti collaterali negativi possono insorgere in individui che non presentano fattori di predisposizione. È stato riportato l'utilizzo di IVIG per trattare la malattia da agglutinine fredde, ma l'efficacia del procedimento non è stata ben documentata.

- Dei pazienti hanno riportato problemi polmonari, come danni polmonari acuti a seguito della trasfusione. Informa immediatamente il medico di eventuali problemi respiratori, respiro corto, insorgere di tosse o peggioramento della stessa.
- Questo medicinale può causare l'insorgere di un serio disturbo al cervello chiamato meningite asettica. Informa immediatamente il medico in caso di mal di testa, febbre, brividi, nausea acuta, vomito, torcicollo, eruzioni cutanee, bagliori alla vista, sonnolenza o confusione.
- Aritmie come la tachicardia sopraventricolare o la bradicardia sono state riportate durante e dopo la trasfusione di immunoglobuline in pazienti con un passato di malattie cardiache. Sebbene non si sappia per certo se l'aritmia sia connessa alla trasfusione di immunoglobuline, si raccomanda il monitoraggio cardiaco durante la trasfusione in pazienti con un passato di malattie cardiache.

### Ho bisogno di sapere altro?

I vaccini potrebbero non sortire effetti nei giorni immediatamente successivi alla somministrazione di IVIG, in quanto queste possono bloccare la risposta del sistema immunitario. È tuttavia importante ricevere determinati vaccini, in quanto si è comunque più protetti rispetto a non riceverli del tutto. Consulta il medico riguardo a quando è più indicato vaccinarti.

Tieni traccia del numero di lotto e della data di somministrazione della trasfusione di IVIG. È importante tenere traccia di quali prodotti hanno funzionato meglio per te e per testarli nel caso tu abbia avuto degli effetti collaterali.

Se una marca specifica di IVIG funziona bene per te, è consigliato non sostituirla.

## Terapia sostitutiva con immunoglobuline umane endovenose (IntraVenous ImmunoGlobulin, IVIG) - Scheda

---

### Note finali

L'obiettivo della terapia sostitutiva con IVIG è fornire una difesa contro le infezioni, ma non tutte le infezioni possono essere prevenute. A causa della diversità dei componenti clinici e biologici osservati in pazienti con WM, l'approccio al trattamento delle infezioni è spesso personalizzato al paziente e poi regolato a seconda delle necessità. Non tutti i pazienti affetti da infezioni e WM sono buoni candidati per la terapia con IVIG.

Avere bassi livelli di IgG in forma cronica non significa automaticamente che la terapia con IVIG sia adatta. In molti casi, un paziente affetto da WM e bassi livelli di IgG vive una vita normale e in salute, e non vedrà l'insorgere di sinusiti croniche, infezioni polmonari, polmoniti, ecc. In realtà, molti pazienti stanno bene senza trattamenti specifici oppure semplicemente sotto attenta osservazione del medico unita all'utilizzo di vaccini o antibiotici ove necessario.

Nei casi in cui le infezioni o un cattivo stato di salute persistano a causa dei bassi livelli di immunoglobuline, bisogna consultare il medico e valutare se la terapia sostitutiva con immunoglobuline sia appropriata al caso.

**NOTA: Le informazioni contenute in questa scheda informativa intendono essere utili ed educative, tuttavia non costituiscono un sostegno da parte di IWMF e non sono concepite per sostituire una consulenza medica professionale.**

La IWMF ringrazia il Dott. Jorge J. Castillo, Dana Farber Cancer Institute, per la revisione della presente scheda informativa.

### Fonti

Hunter ZR, Manning RJ, Hanzis C, et al. IgA and IgG hypogammaglobulinemia in Waldenström's macroglobulinemia. *Haematologica*. 2010; 95(3):470–475. doi:10.3324/haematol.2009.010348

Sánchez-Ramón S, Dhalla F, Chapel H. Challenges in the Role of Gammaglobulin Replacement Therapy and Vaccination Strategies for Hematological Malignancy. *Front Immunol*, 2016; 7:317. Published 2016 Aug 22. doi:10.3389/fimmu.2016.00317



## Terapia sostitutiva con immunoglobuline umane endovenose (IntraVenous ImmunoGlobulin, IVIG) - Scheda

---

Katz U, Achiron A, Sherer Y, Shoenfeld Y. Safety of intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy. *Autoimmun Rev*, 2007 Mar;6(4):257-259. DOI:10.1016/j.autrev.2006.08.011

Guo Y, Tian X, Wang X, Xiao Z. Adverse effects of Immunoglobulin Therapy. *Front Immunol* 2018; 9:1299. doi:10.3389/fimmu.2018.01299

[www.verywellhealth.com/ivig-therapy-for-lymphoma-patients-4126729](http://www.verywellhealth.com/ivig-therapy-for-lymphoma-patients-4126729)

[www.primaryimmune.org/treatment-information/immunoglobulin-therapy](http://www.primaryimmune.org/treatment-information/immunoglobulin-therapy)

[cillsociety.org/2016/12/immunoglobulins-and-ivig/](http://cillsociety.org/2016/12/immunoglobulins-and-ivig/)

[www.uptodate.com/contents/intravenous-immune-globulin-ivig-beyond-the-basics](http://www.uptodate.com/contents/intravenous-immune-globulin-ivig-beyond-the-basics)