



Programma di gestione della carenza di Immunoglobuline umane in regione Abruzzo

1. Premessa

Il fenomeno delle carenze delle immunoglobuline umane, acuitosi nel corso degli ultimi anni a seguito della pandemia da COVID-19, è dovuto principalmente al disequilibrio tra disponibilità e domanda di utilizzo delle immunoglobuline per uso umano (IG): nell'ultimo decennio infatti si è verificato un progressivo aumento dell'utilizzo a causa della continua approvazione di nuove indicazioni d'uso, del sempre più esteso uso *off-label* (anche in assenza di solide basi scientifiche) e della sostanziale incertezza in merito alla durata di trattamento, con particolare riferimento alle malattie neurologiche che si associano ai disordini immunitari.

Alcuni Paesi, tra cui si evidenziano in particolare Canada, Regno Unito e Francia, hanno predisposto da diversi anni piani di gestione di eventuali carenze.

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e il Centro Nazionale Sangue (CNS) - con il coinvolgimento del Ministero della Salute (Mds), delle Strutture Regionali di Coordinamento per le attività trasfusionali (SRC), della Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome, delle Associazioni dei donatori, delle Associazioni e Organizzazioni dei Pazienti, delle Aziende produttrici di medicinali plasmaderivati (MPD) e di Farindustria - hanno pertanto predisposto una serie di attività volte a monitorare e gestire il fenomeno della carenza e a massimizzare l'appropriatezza di utilizzo clinico-terapeutico delle immunoglobuline.

La Commissione Tecnico-Scientifica di AIFA ha ritenuto opportuno – con il documento intitolato “DOCUMENTO DI INDIRIZZO SULL'USO DELLE IMMUNOGLOBULINE UMANE IN CONDIZIONI DI CARENZA” ed approvato nella riunione della CTS dell'8 febbraio 2022 - fornire delle linee generali di indirizzo al fine di gestire in maniera appropriata ed uniforme sul territorio nazionale la problematica delle IG umane e richiamare all'uso appropriato delle IG nelle diverse indicazioni, suddivise per area terapeutica e condizione patologica. Nel documento sono individuati i principali criteri per garantire un utilizzo appropriato e prioritario delle IG in contesti di carenza e si raccomanda, in particolare:

- che la prescrizione avvenga esclusivamente nel rispetto delle indicazioni autorizzate da scheda tecnica e di quelle ammesse alla rimborsabilità ai sensi della Legge 648/96;
- che venga garantito l'utilizzo prioritario nelle indicazioni per le quali non sono disponibili alternative terapeutiche;
- che vengano ottimizzati i dosaggi di uso delle immunoglobuline.

È richiamata infine l'attenzione sulla necessità per le singole realtà regionali di dotarsi di piani di gestione delle carenze che prevedano anche forme di controllo locale delle prescrizioni di IG e un monitoraggio in tempo reale della disponibilità dei diversi prodotti, in modo da allocare al meglio le risorse terapeutiche disponibili; il documento, in base alla disponibilità delle immunoglobuline a livello nazionale e regionale, propone altresì di adottare diverse specifiche strategie di gestione.

Il Servizio Assistenza Farmaceutica del Dipartimento Sanità - con il supporto del Centro Regionale Sangue e del Gruppo di Lavoro sull'appropriatezza prescrittiva in ambito farmaceutico istituito con DPF003/144 del 25.10.2022 - ha pertanto elaborato il presente documento con il quale vengono fornite indicazioni relative al monitoraggio della disponibilità reale di immunoglobuline e viene definito il piano regionale di gestione delle carenze, siccome previsto nel citato documento di AIFA.

2. Le indicazioni approvate

Nel documento AIFA (alla cui lettura si rimanda) sono riportate, per ciascuna specialità medicinale a base di immunoglobuline, le indicazioni autorizzate e rimborsate in Italia. Le IG sono disponibili come preparazione

sterile di anticorpi concentrati estratti dal plasma di donatori sani. Esistono numerose preparazioni autorizzate alla vendita, disponibili come preparati per somministrazione sia endovenosa che sottocutanea

Le principali indicazioni autorizzate per le immunoglobuline a somministrazione endovenosa riguardano:

Terapia sostitutiva in adulti, bambini e adolescenti per:

- Sindromi da immunodeficienza primaria con alterata produzione di anticorpi.
- Immunodeficienze secondarie (SID) in pazienti con infezioni gravi o ricorrenti, trattamento antimicrobico inefficace e che presentano dimostrata incapacità di produrre anticorpi specifici (PSAF)* o livelli sierici di IgG < 4 g/l.

*PSAF = incapacità di produrre un aumento di almeno 2 volte del titolo di anticorpi IgG ai vaccini pneumococcico polisaccaridico e contenenti l'antigene polipeptidico.

Immunomodulazione in adulti, bambini e adolescenti per:

- Trombocitopenia Immune Primaria (ITP), in pazienti ad alto rischio di emorragia o prima di interventi chirurgici, per il ripristino della conta piastrinica.
- Sindrome di Guillain-Barré (GBS).
- Malattia di Kawasaki (in concomitanza con acido acetilsalicilico).
- Polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP)
- Neuropatia motoria multifocale (MMN).

Le **immunoglobuline a somministrazione endovenosa (Ig intravscolari)** sono inserite nell'elenco dei farmaci di uso consolidato in neurologia per le seguenti indicazioni:

- Crisi miastenica, in alternativa alla plasmateresi.
- Forme di miastenia gravis rapidamente ingrossanti e nelle fasi di riacutizzazione della malattia, quando è necessario un miglioramento rapido della forza muscolare per ridurre al minimo il rischio di paralisi bulbare o di insufficienza respiratoria.
- Nelle fasi iniziali della miastenia gravis, in attesa dell'effetto della terapia cortisonica e/o immunosoppressiva.
- Come preparazione alla timectomia, nei pazienti affetti da miastenia gravis non sufficientemente compensati dalle terapie specifiche di base.
- In pazienti affetti da miastenia gravis non responsivi alle terapie farmacologiche steroideo e/o immunosoppressiva oppure aventi controindicazioni al loro utilizzo

Le **immunoglobuline a somministrazione sottocutanea / Intramuscolare (Ig extravascolari)** sono per lo più autorizzate per

la terapia sostitutiva in adulti in caso di:

- sindromi da immunodeficienza primaria con produzione di anticorpi compromessa.

- Ipogammaglobulinemia e infezioni batteriche ricorrenti in pazienti con leucemia linfocitica cronica (CLL) che non hanno risposto alla profilassi antibiotica o in cui quest'ultima è controindicata.
- Ipogammaglobulinemia e infezioni batteriche ricorrenti in pazienti con mieloma multiplo (MM).
- Ipogammaglobulinemia in pazienti che devono subire o hanno subito un trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT).

La specialità medicinale Hizentra® (CSL BEHRING GMBH) è autorizzata anche per l'indicazione relativa al trattamento di pazienti affetti da CIDP.

Le altre IGSC sono inserite nell'elenco dei farmaci erogabili ai sensi della Legge 648/96 per la seguente indicazione "Pazienti affetti da polineuropatia cronica infiammatoria demielinizzante nei quali sia opportuno proseguire il trattamento già iniziato per via sottocutanea" (G.U. 17/11/14 n. 267).

Le IG sono inserite inoltre nella complementary list dei farmaci essenziali WHO3 per il trattamento delle immunodeficienze primarie (Ig intra ed extravascolari) e della malattia di Kawasaki (Ig extravascolari).

3. Obiettivi

Nel Documento di AIFA sono riportate linee generali di indirizzo per garantire l'appropriatezza d'uso delle immunoglobuline umane nel contesto di carenza che si possono così sintetizzare:

- prescrizione esclusivamente nel rispetto delle indicazioni autorizzate da scheda tecnica e di quelle ammesse alla rimborsabilità ai sensi della Legge 648/96;
- utilizzo prioritario nelle indicazioni per le quali non sono disponibili alternative terapeutiche (e utilizzo preferenziale di alternative terapeutiche ove disponibili);
- utilizzo del minor dosaggio efficace per il minor tempo necessario a garantire l'efficacia clinica.

L'obiettivo prioritario pertanto della nostra Regione, così come raccomandato da AIFA, è dotarsi di *un piano di gestione delle carenze che prevedano anche forme di controllo locale delle prescrizioni di IG e un monitoraggio in tempo reale della disponibilità dei diversi prodotti in modo da allocare al meglio le risorse terapeutiche disponibili, e in caso di carenza confermata adottare le diverse specifiche strategie indicate da AIFA nel documento, definendo le condizioni patologiche gravi per le quali non sono disponibili alternative terapeutiche.*

In Italia le ultime raccomandazioni della Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia (SIMTI) sul corretto utilizzo degli emocomponenti e dei plasmaderivati risalgono al 2008; dette raccomandazioni, ormai obsolete, includevano un elenco di condizioni cliniche nelle quali l'uso routinario delle Ig-intravascolari non è raccomandato e un elenco di indicazioni inappropriate all'uso delle Ig – intravascolari.

Il sistema di gestione proposto da AIFA nel documento elenca, suddivisi per area terapeutica e condizione patologica, i principali criteri per garantire un utilizzo appropriato e prioritario delle IG in contesti di carenza (tradotti e adattati da: Canadian Blood Services and National Advisory Committee on Blood and Blood Products. The National Plan of Management of Shortages of Immunoglobulin Products – Interim Guidance. 2020-7-27), attraverso un sistema "a semaforo" che in base alla reale disponibilità delle immunoglobuline, fornisce raccomandazioni precise su quali impieghi devono essere garantiti e quali sospesi. Nel documento si precisa altresì che eventuali casi non ricompresi nelle indicazioni riportate devono essere seguiti secondo un approccio case-by-case sulla base del rapporto beneficio/rischio individuale pur contestualizzato nel quadro di carenza degli specifici prodotti.

Si precisa che le indicazioni fornite sono linee di indirizzo sviluppate esclusivamente per ottimizzare l'uso delle immunoglobuline durante una situazione di carenza di IG e non devono essere interpretate come una linea guida per la pratica clinica.

Al fine di stabilire pertanto in tempo reale la disponibilità delle Ig in Abruzzo, onde determinare la condizione del semaforo e quindi le strategie da intraprendere, è necessario stabilire da un lato i consumi medi e dall'altro i quantitativi realmente disponibili al momento della presa in carico del paziente e della eventuale prescrizione.

4. Dati di consumo della REGIONE ABRUZZO

Fonte dati:

Distribuzione diretta (DD) - flusso informativo delle prestazioni farmaceutiche effettuate in distribuzione diretta istituito dal D.M. Salute 31 Luglio 2007.

Consumi ospedalieri (CO) - flusso informativo dei farmaci erogati in regime di ricovero istituito dal D.M. Salute 04 Febbraio 2009

I dati potrebbero rappresentare una sottostima della quantità di immunoglobuline realmente erogate a causa della parziale registrazione nei flussi NSIS dei consumi dei farmaci derivanti dal conto lavorazione.

IMMUNOGLOBULINE UMANE NORMALI AD USO EXTRAVASCOLARE (ATC J06BA01)

A partire dall'anno 2021 si è registrata in regione Abruzzo una diminuzione della quantità di farmaci erogati a base di immunoglobuline umane normali ad uso extravascolare.

Nell'anno 2022 infatti, sul canale distributivo delle farmacie ospedaliere ed erogati in DD o all'interno degli ospedali, è stato rilevato un consumo di farmaci contenenti pari a 27.488 grammi, in diminuzione rispetto all'anno precedente del -14% (Tabella 1).

Il farmaco più utilizzato è HIZENTRA con un'incidenza del 78% sul totale dei consumi di cui il 70% circa derivanti dal conto lavorazione (Tabella 2)

Tabella 1 – Andamento temporale dei consumi espressi in GRAMMI di Immunoglobuline ad uso extravascolare

ATC5	Principio attivo	ANNO 2019	ANNO 2020	Var% 2020/2019	ANNO 2021	Var% 2021/2020	ANNO 2022	Var% 2022/2021
J06BA01	IMMUNOGLOBULINE UMANE NORMALI PER SOMMINISTR. EXTRAVASCOLARE	30.874	36.450	18,1%	31.994	-12,2%	27.488	-14,1%

Tabella 2 - Consumi di immunoglobuline umane normali ad uso extravascolare per ASL e Ditta

Ditta	FARMACO	Totale erogato (Grammi)	ASL 1	ASL 2	ASL 3	ASL 4
OCTAPHARMA ITALY S.P.A.	CUTAQUIG	1.364		739	626	
CSL BEHRING GMBH	HIZENTRA	21.443	5.238	9.060	3.619	3.526
BAXALTA INNOVATIONS GMBH	HYQVIA	3.985	1.860	1.090	165	870
KEDRION S.P.A.	NAXIGLO	696			696	
Totale IG extravascolare		27.488	7.098	10.889	5.106	4.396

IMMUNOGLOBULINE UMANE NORMALI AD USO ENDOVENOSO (ATC J06BA02)

Nell'anno 2022 si è osservata in regione Abruzzo una consistente diminuzione della quantità di farmaci a base di immunoglobuline umane normali ad uso endovenoso nel canale distributivo delle farmacie ospedaliere sia erogati in DD che utilizzati all'interno degli ospedali.

Nell'anno 2022 infatti, è stato rilevato un consumo di tali farmaci pari a 59.306 grammi in diminuzione rispetto all'anno precedente del -21,3% (Tabella 3).

Il farmaco più utilizzato è PRIVIGEN con un'incidenza del 96% sul totale dei consumi interamente derivanti dal conto lavorazione (Tabella 4)

Tabella 3 – Andamento temporale dei consumi espressi in GRAMMI di Immunoglobuline ad uso endovenoso

ATC5	Principio attivo	ANNO 2019	ANNO 2020	Var% 2020/2019	ANNO 2021	Var% 2021/2020	ANNO 2022	Var% 2022/2021
J06BA02	IMMUNOGLOBULINE UMANE NORMALI PER SOMMINISTR. INTRAVASCOLARE	38.465	58.560	52,2%	75.386	28,7%	59.306	-21,3%

Tabella 4 - Consumi di immunoglobuline umane normali ad uso endovenoso per ASL e Ditta

Ditta	FARMACO	Totale erogato (Grammi)	ASL 1	ASL 2	ASL 3	ASL 4
ISTITUTO GRIFOLS S.A.	FLEBOGAMMA DIF	450	160		290	
KEDRION S.P.A.	IG VENA	1.432	330	1.102		
BIOTEST PHARMA GMBH	PENTAGLOBIN	684	45		639	
CSL BEHRING GMBH	PRIVIGEN	56.740	12.745	25.340	1.640	17.015
Totale IG intravascolare		59.306	13.280	26.442	2.569	17.015

5. Monitoraggio della disponibilità

Ai fini della gestione ottimale delle carenze il Servizio Assistenza Farmaceutica – sino alla cessazione dello stato di carenza - provvederà mensilmente (entro la prima decade di ciascun mese) alla rilevazione per ciascuna AA.SS.LL. della disponibilità complessiva di Immunoglobuline, derivanti sia dai prodotti in conto lavorazione ripartiti dal Centro Regionale Sangue che da eventuali acquisti.

Il monitoraggio mensile della disponibilità dei prodotti (espressa in grammi) sarà effettuato dalle Farmacie Ospedaliere, previa individuazione di una farmacia referente per ciascuna ASL.

La farmacia referente comunicherà al Servizio Assistenza Farmaceutica regionale (entro il giorno 10 di ogni mese) la giacenza per la propria ASL di appartenenza, riassumendo la disponibilità di prodotti in grammi secondo lo schema allegato (**allegato 2.1**).

La disponibilità, siccome rilevata secondo il modello di cui all'allegato 2.1, confrontata con i consumi medi mensili di ciascuna ASL consentirà di stabilire:

- ✓ Una condizione di semaforo verde in caso di disponibilità superiore al consumo medio mensile
- ✓ Semaforo giallo in caso di disponibilità pari o inferiore fino al 10% del consumo medio
- ✓ Semaforo rosso per disponibilità minore

in accordo al documento di indirizzo AIFA –CNS (1).

Si precisa che in fase di avvio del monitoraggio sarà cura del Servizio Assistenza Farmaceutica regionale fornire alle AA.SS.LL. i dati dei consumi aggiornati, al fine di determinare il consumo medio mensile di ciascuna ASL cui fare riferimento all'avvio del monitoraggio.

Nel caso di carenza, sarà compito del Farmacista Ospedaliero notificare la propria Direzione Sanitaria Aziendale che dovrà immediatamente allertare i Direttori delle UU.OO. che utilizzano/prescrivono IgG (o altro clinico individuato quale Referente della Gestione carenze Ig) della necessità di adottare il sistema a semaforo dell'AIFA per la gestione delle carenze.

Si ribadisce che in tutte le situazioni di criticità (individuabili dal semaforo giallo o rosso) è necessario sospendere le autorizzazioni di nuovi usi off label – garantendo solo la prosecuzione di eventuali terapie in atto.

Riassunto delle indicazioni autorizzate, rimborsate e in regime 648 delle Immunoglobuline maggiormente utilizzate

INDICAZIONE TERAPEUTICA RIMBORSATA	IMMUNOGLOBULINE INTRAVASCOLARI	IMMUNOGLOBULINE EXTRAVASCOLARI						
		CUTAQUIG	CUVITRU	HIZENTRA	HYQVIA	KEYCUTE	NAXIGLO	OCTANORM
Terapia sostitutiva in adulti, bambini e adolescenti (da 0 a 18 anni) in caso di sindromi da immunodeficienza primaria con alterata produzione di anticorpi (PID) .	X	X FASCIA C	X	X	X	X	X	X
Terapia sostitutiva in adulti, bambini e adolescenti (da 0 a 18 anni) in caso di sindromi da immunodeficienza secondaria (SID) in pazienti affetti da infezioni severe o ricorrenti, nei quali il trattamento antimicrobico è risultato inefficace e con comprovata insufficienza anticorpale specifica (PSAF) o livelli di IgG nel siero < di 4g/L.	X	X FASCIA C		X	X			
Terapia immunomodulante in adulti, bambini e adolescenti (0-18 anni) di pazienti affetti da polineuropatia demielinizante infiammatoria cronica (CIDP) , come terapia di mantenimento dopo stabilizzazione con immunoglobuline per via endovenosa (IVIg).				X				
Ipogammaglobulinemia e infezioni batteriche ricorrenti, in pazienti con leucemia linfocitica cronica (CLL) , per i quali la profilassi con antibiotici e' inefficace o controindicata;			X	X		X	X	X
Ipogammaglobulinemia e infezioni ricorrenti in pazienti con mieloma multiplo (MM) .			X	X		X	X	X
Ipogammaglobulinemia in pazienti pre- e post- trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) .			X	X		X	X	X
Immunomodulazione in adulti, bambini e adolescenti (0-18 anni) in trombocitopenia immune primaria (ITP) , in pazienti ad alto rischio di sanguinamenti o prima di interventi chirurgici per correggere la conta piastrinica.	X							
Immunomodulazione in adulti, bambini e adolescenti (0-18 anni) in sindrome di Guillain Barrè .	X							
Immunomodulazione in adulti, bambini e adolescenti (0-18 anni) in malattia di Kawasaki (in combinazione con acido acetilsalicilico).	X							
Immunomodulazione in adulti, bambini e adolescenti (0-18 anni) in poliradicoloneuropatia cronica infiammatoria demielinizante (CIDP) .	X							
Immunomodulazione in adulti, bambini e adolescenti (0-18 anni) in Neuropatia motoria multifocale (MMN) .	X							
ENCEFALITE DI RASMUSSEN	X L. 648		X L. 648	X L. 648	X L. 648	X L. 648	X L. 648	X L. 648
CRISI MIASTENICA IN ALTERNATIVA ALLA PLASMAFERESI	X L. 648							

FORME DI MIASTENIA GRAVIS RAPIDAMENTE INGRAVESCENTI E NELLE FASI DELLA RIACUTIZZAZIONE DELLA MALATTIA, QUANDO E' NECESSARIO UN MIGLIORAMENTO RAPIDO DELLA FORZA MUSCOLARE PER RIDURRE AL MINIMO IL RISCHIO DI PARALISI BULBARE O DI INSUFFICIENTE RESPIRATORIA	X L. 648							
NELLE FASI INIZIALI DELLA MIASTENIA GRAVIS , IN ATTESA DELL'EFFETTO DELLA TERAPIA CORTISONICA E/O IMMUNOSOPPRESSIVA	X L. 648							
PREPARAZIONE ALLA TIMECTOMIA, NEI PAZIENTI AFFETTI DA MIASTENIA GRAVIS NON SUFFICIENTEMENTE COMPENSATI DALLE TERAPIE SPECIFICHE DI BASE	X L. 648							
IN PAZIENTI AFFETTI DA MIASTENIA GRAVIS NON RESPONSIVI ALLE TERAPIE FARMACOLOGICHE STEROIDEO E/O IMMUNOSOPPRESSIVA OPPURE AVENTI CONTROINDICAZIONI AL LORO UTILIZZO	X L. 648							

LE IMMUNOGLOBULINE EV AD OGGI IN COMMERCIO RISULTANO: PRIVIGEN, IGVENA, FLEBOGAMMA, GAMMAGARD, INTRATECT, IQYMUNE, KIOVIG, OCTAGAM, PLITAGAMMA, VENITAL

Modulo per il monitoraggio della disponibilità

ASL : _____

Data: _____

DA INOLTARE A

Al Servizio Assistenza Farmaceutica- Regione Abruzzo

dpf003@regione.abruzzo.it

Alla DIREZIONE SANITARIA AZIENDALE

IMMUNOGLOBULINE UMANE NORMALI PER SOMMINISTR. EXTRAVASCOLARE

INDICAZIONE RIMBORSATA SSN Specialità medicinale	Quantità da conto lavorazione (grammi)	Quantità acquistata (grammi)	Consumo medio di riferimento (*)	COLORE
TERAPIA SOSTITUTIVA *				
HIZENTRA*SC (indipendentemente dal dosaggio)				
HYQVIA*SC (indipendentemente dal dosaggio)				
CUTAQUIG*SC (indipendentemente dal dosaggio)				
ALTRO (specificare):				
TERAPIA IMMUNOMODULANTE*				
HIZENTRA*SC				
CUTAQUIG*SC				
ALTRA SPECIALITA' (specifica):				

IMMUNOGLOBULINE UMANE NORMALI PER SOMMINISTR. INTRAVASCOLARE

INDICAZIONE RIMBORSATA SSN Specialità medicinale	Quantità da conto lavorazione (grammi)	Quantità acquistata (grammi)	Consumo medio di riferimento (*)	COLORE
TERAPIA SOSTITUTIVA E IMMUNOMODULANTE				
IGVENA*EV (indipendentemente dal dosaggio)				
PRIVIGEN*EV (indipendentemente dal dosaggio)				
ALTRA SPECIALITA'				
TOTALE Ig EV				

(*) All'avvio del monitoraggio sarà cura del servizio Assistenza farmaceutica regionale comunicare il consumo medio di riferimento dopo aver acquisito i dati di consumo delle singole specialità dai gestionali delle AASSLL.

Criteria di riferimento per la identificazione del livello di disponibilità e delle relative procedure di gestione delle Immunoglobuline in accordo al documento AIFA-CNS (1)

DATI	COLORE
Disponibilità allineata alla media mensile dei consumi dei 12 mesi precedenti (valore medio)	VERDE
Disponibilità ridotta fino al 10% in meno rispetto al valore medio	GIALLO
Disponibilità ridotta di oltre il 10% in meno rispetto al valore medio	ROSSO

DATA

Firma

Bibliografia

1. Documento AIFA- Centro Nazionale Sangue . DOCUMENTO DI INDIRIZZO SULL'USO DELLE IMMUNOGLOBULINE UMANE IN CONDIZIONI DI CARENZA. Disponibile al link https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847339/Usa_immunoglobuline_umane_condizioni_carenza_02_22.pdf
- Prinoth O. Proposta di linee guida per l'uso clinico delle immunoglobuline umane per somministrazione endovenosa. Il Servizio Trasfusionale 2002.
2. Megan S, Lim and Kojo S.J, Elenitoba-Johnson. The molecular pathology of primary immunodeficiencies. JMD 2004 6; 2: 59-83.
3. Gazzetta Ufficiale n.260 del 06 novembre 2002 – Ministero della Salute– decreto 02 ottobre 2002. Modifica degli stampati di specialità medicinale contenenti immunoglobuline umane normali per uso endovenoso.
4. Durandy A, Wahn V, Petteway S, Gelfand Ew. Immunoglobulin replacement therapy in primary antibody deficiency diseases – maximizing success. Int Arch Allergy Immunol 2005; 136: 217-229.
5. Knezevic-Maramica I. and Krustall M.S. Intravenous immune globulins: an update for clinicians. Transfusion 2003; 43: 1460-1480.
6. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. Recommendations of CDC, the Infectious Disease of America and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. MMWR 2000; 49: 1-128.
7. Guglielmo BJ, Won Beringer A, Linker CA. Immunoglobulin Therapy in allogeneic bone marrow transplant: a critical review. Bone Marrow Trans. 1994; 13: 499-510.
8. Messori A, Rampazzo R, Scroccaro G, Martini N. Efficacy of hyperimmune anticytomegalovirus immunoglobulins for the prevention of cytomegalovirus infection in recipients of allogeneic bone marrow transplantation: a meta-analysis. Bone Marrow Transplant 1994; 13: 163-167.
9. Chapel HM, Lee M, Hargreaves R, Pamphilon DH, Prentice AG, for the UK Group for Immunoglobulin Replacement Therapy in Multiple Myeloma. Randomized trial of intravenous immunoglobulin as prophylaxis against infection in plateau-phase multiple myeloma-. Lancet 1994; 343: 1059-1063.
10. Mollica S, Musto P, Chiurazzi F. et al. Prophylaxis against infections with low-dose intravenous immunoglobulins (IVIg) in chronic lymphocytic leukemia. Results of a crossover study. Haematologica 1996; 81: 121-126