

*A Monia e Rocco,  
quando chiudo gli occhi voi siete come il sole, anche quando non vi vedo so che ci siete.*

## INDICE

### Abstract

<b>1. Introduzione</b> .....	1
<b>1.1. Contesto e Importanza dell'argomento</b> .....	1
<b>1.2. Ruolo dell'Infermiere nel Training</b> .....	1
<b>1.3. Definizione di Immunoglobuline</b> .....	1
<b>1.4. Le immunoglobuline come farmaco</b> .....	2
<b>1.5. Indicazioni all'uso di immunoglobuline</b> .....	5
<b>1.6. Vie di somministrazione delle immunoglobuline e formulazioni disponibili in commercio</b> .....	7
<b>1.7. Differenze tra le varie vie di somministrazione e <i>tailored therapy</i></b> .....	9
<b>1.8 Gestione domiciliare delle Immunoglobuline sottocute</b> .....	11
<b>2. Obiettivi</b> .....	13
<b>2.1. Introduzione</b> .....	13
<b>2.2. Rilevanza della Ricerca</b> .....	13
<b>3. Metodologia della ricerca</b> .....	14
<b>3.1. Ricerca della Letteratura</b> .....	14
<b>3.2. Criteri di Inclusione ed Esclusione</b> .....	14
<b>3.3. Procedura di Raccolta e Selezione dei Dati</b> .....	14
<b>3.4. Analisi dei Dati</b> .....	15
<b>3.5. Temi Principali Identificati</b> .....	15
<b>3.6. Limitazioni della Metodologia</b> .....	15
<b>4. Risultati</b> .....	16
<b>4.1. Introduzione</b> .....	16
<b>4.2. Qualità della Vita dei Pazienti</b> .....	16
<b>4.3. Proposta di Implementazione della terapia con Immunoglobuline per via sottocutanea presso l'AST di Ascoli Piceno</b> .....	17
<b>4.4. Azioni dell'Infermiere nella formazione del paziente</b> .....	20
<b>4.5. Gestione delle Pompe di Infusione per Immunoglobuline per via sottocutanea</b> .....	23
<b>4.6. Protocollo di istruzione del paziente:</b> .....	26
<b>5. Discussione</b> .....	28
<b>5.1. Autonomia del paziente e miglioramento della qualità della vita</b> .....	28
<b>5.2. Riduzione dei costi per il sistema sanitario</b> .....	28
<b>5.3. Importanza della formazione infermieristica</b> .....	28

<b>5.4. Rischi legati alle infezioni da batteri multiresistenti .....</b>	<b>29</b>
<b>5.5. Possibili limitazioni.....</b>	<b>29</b>
<b>5.6. Prospettive future.....</b>	<b>29</b>
<b>6. Conclusioni .....</b>	<b>31</b>
<b>7. Bibliografia .....</b>	<b>32</b>
<b>8. Sitografia .....</b>	<b>35</b>

## **Abstract**

### **Introduzione**

La terapia domiciliare con immunoglobuline sottocutanee (SCIg) è una opzione efficace e sicura per il trattamento sostitutivo delle immunodeficienze primitive e secondarie. Rispetto alla somministrazione endovenosa (IVIg), la SCIg offre benefici significativi, come una maggiore autonomia per i pazienti, la riduzione delle visite ospedaliere e un miglioramento complessivo della qualità della vita. Tuttavia, il successo di questa terapia dipende fortemente dalla corretta formazione dei pazienti, un processo in cui il ruolo dell'infermiere è cruciale. La presente tesi analizza il valore del training infermieristico nel contesto della terapia domiciliare con SCIg e si propone di definire un progetto di implementazione della terapia con SCIg presso l'AST di Ascoli Piceno.

### **Obiettivi**

Il principale obiettivo di questa tesi è definire le modalità di realizzazione del training infermieristico per incrementare l'aderenza alla terapia con SCIg e la qualità della vita dei pazienti. Si intende inoltre analizzare le principali indicazioni e peculiarità delle varie modalità di somministrazione delle immunoglobuline al fine di guidare il professionista sanitario nella scelta dell'opzione terapeutica più adeguata per lo specifico paziente (tailored therapy). Il progetto di implementazione della terapia con SCIg presso l'AST di Ascoli Piceno è stato inoltre ideato per valutare l'efficacia di un modello di gestione domiciliare che mira a ridurre i costi sanitari e migliorare la sicurezza del trattamento.

### **Metodologia della ricerca**

La tesi è stata realizzata attraverso una revisione della letteratura, utilizzando fonti come PubMed, Scopus e Google Scholar. Sono stati inclusi studi riguardanti la terapia con immunoglobuline sottocutanee, il training infermieristico e la qualità della vita dei pazienti. Il progetto di implementazione della terapia con SCIg presso l'AST di Ascoli Piceno è stato descritto nei suoi dettagli operativi. I dati relativi alla gestione della terapia domiciliare, al ruolo dell'infermiere e alla formazione dei pazienti sono stati esaminati per identificare i benefici e le criticità della SCIg rispetto alla terapia endovenosa.

### **Risultati**

I risultati dell'analisi della letteratura indicano che il passaggio alla via di somministrazione sottocutanea può migliorare significativamente l'aderenza alla terapia e migliorare la qualità di vita dei pazienti. Sono state definite e standardizzate le procedure che costituiscono il training infermieristico con particolare riferimento alla preparazione del farmaco, dei dispositivi di infusione e dei siti cutanei dedicati all'infusione. Sono stati analizzati per l'area territoriale dell'AST di Ascoli Piceno il numero di pazienti, le principali indicazioni cliniche e l'attuale distribuzione di IVIG e SCIg, rispettivamente. Sono state infine delineate modalità e tempistiche di formazione dei pazienti e/o dei loro familiari al fine di favorire l'implementazione della terapia sostitutiva con SCIg mantenendo elevati standard di efficacia e sicurezza.

## **Discussione e Conclusioni**

L'introduzione della terapia con SCIG a domicilio rappresenta una strategia vantaggiosa sia per i pazienti che per le strutture sanitarie. Il training degli infermieri si rivela fondamentale per il successo di questo modello di terapia, poiché garantisce che i pazienti siano in grado di gestire autonomamente il trattamento, riducendo al contempo il rischio di complicazioni e il carico sul sistema sanitario. Sebbene i benefici della terapia SCIG siano chiari, rimangono sfide legate alla standardizzazione delle procedure di formazione e alla necessità di un monitoraggio continuo. Le prospettive future includono l'implementazione di protocolli formativi più efficaci e studi prospettici per la valutazione degli esiti clinici a lungo termine.

## **1. Introduzione**

### **1.1 Contesto e Importanza dell'argomento**

Le immunoglobuline, o anticorpi, sono proteine essenziali prodotte dal sistema immunitario che difendono l'organismo da infezioni batteriche e virali. In pazienti affetti da immunodeficienze, sia primarie che secondarie, l'integrazione di queste proteine tramite terapia sostitutiva è fondamentale per garantire la funzionalità del sistema immunitario. Tale terapia può essere somministrata per via endovenosa (IVIg) o sottocutanea (SCIg), ciascuna con specifici benefici e limiti<sup>1</sup>.

Negli ultimi anni, la terapia con immunoglobuline sottocutanee (SCIg) è diventata un'opzione sempre più diffusa, poiché offre una maggiore flessibilità e la possibilità di essere gestita autonomamente dai pazienti presso il loro domicilio. Questa modalità di somministrazione non solo riduce la necessità di visite frequenti in ospedale, ma migliora anche la qualità della vita dei pazienti, garantendo loro una maggiore autonomia nella gestione della terapia. Tuttavia, l'efficacia e la sicurezza della terapia SCIg dipendono in gran parte dalla corretta esecuzione delle iniezioni, il che rende il ruolo dell'infermiere fondamentale nel fornire un'adeguata formazione ai pazienti<sup>2</sup>.

### **1.2 Ruolo dell'Infermiere nel Training**

Gli infermieri svolgono un ruolo centrale nel successo della terapia SCIg domiciliare, fornendo il supporto educativo e pratico necessario affinché i pazienti e le loro famiglie possano gestire in autonomia il trattamento. Le principali responsabilità dell'infermiere nel contesto del training sono:

- Istruzione sulle Tecniche di Somministrazione: Gli infermieri devono insegnare come preparare correttamente il farmaco, selezionare i siti di iniezione e somministrare le immunoglobuline in modo sicuro ed efficace.
- Monitoraggio e Supporto Continuo: Gli infermieri offrono un supporto costante ai pazienti, rispondendo alle loro domande, risolvendo problemi tecnici e monitorando eventuali effetti collaterali.
- Educazione sulla Gestione delle Reazioni Avverse: Parte del training include l'insegnamento su come riconoscere e affrontare le reazioni locali o sistemiche che possono insorgere durante il trattamento.

### **1.3 Definizione di Immunoglobuline**

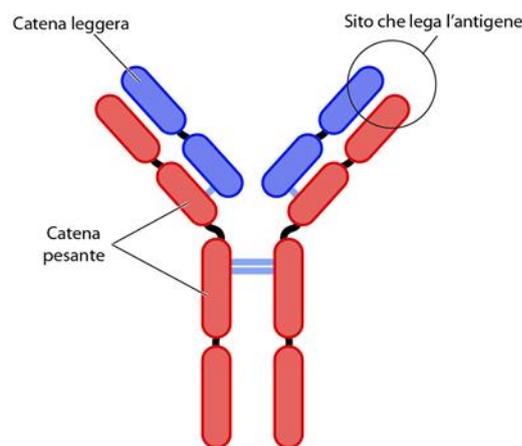
Le immunoglobuline (Ig), o anticorpi, sono glicoproteine prodotte dalle cellule del sistema immunitario, che svolgono una funzione primaria nella difesa dell'organismo contro le infezioni causate da agenti patogeni. Vengono prodotte esclusivamente dai linfociti B e dalle loro forme terminali differenziate, le plasmacellule. Le Ig riconoscono in modo altamente selettivo i determinanti antigenici e agiscono contro i microrganismi

mediante vari meccanismi, che coinvolgono altre componenti del sistema immunitario, come fagociti, cellule citotossiche e il sistema del complemento<sup>3</sup>.

Le immunoglobuline si suddividono in diverse classi e sottoclassi, ognuna delle quali svolge specifiche funzioni effettrici. Ogni Ig è costituita da quattro catene glicopeptidiche: due catene pesanti e due catene leggere (kappa o lambda, ma identiche all'interno di ciascuna immunoglobulina) (*Figura 1*). Le catene leggere e pesanti partecipano alla formazione della regione variabile, responsabile della specificità per l'antigene, mentre solo le catene pesanti formano il frammento Fc (regione costante), il quale si lega ai recettori Fc espressi da diversi tipi cellulari<sup>4</sup>.

La regione variabile costituisce l'idiotipo dell'anticorpo, che riconosce e si lega a un determinato antigene. Questo sito di legame, formato dalle regioni variabili delle catene pesanti e leggere, crea una tasca capace di legare piccoli domini antigenici. Nei casi di antigeni complessi, come proteine o batteri, l'anticorpo si lega solo a una parte di essi, nota come determinante antigenico, aptène o epitopo.

*Figura 1: Struttura di un'immunoglobulina (anticorpo).*



L'insieme degli anticorpi con diverse specificità, e delle cellule che li producono, presenti in un singolo individuo è definito repertorio anticorpale e può arrivare a comprendere oltre  $10^{10}$  molecole con sequenze differenti.

Le immunoglobuline si distinguono in base alla struttura del frammento Fc in cinque classi principali: IgG, IgA, IgM, IgE e IgD, ciascuna coinvolta in specifiche funzioni di difesa. Le IgG, le più abbondanti nel sangue, sono le uniche immunoglobuline utilizzabili a scopo terapeutico.

#### **1.4. Le immunoglobuline come farmaco**

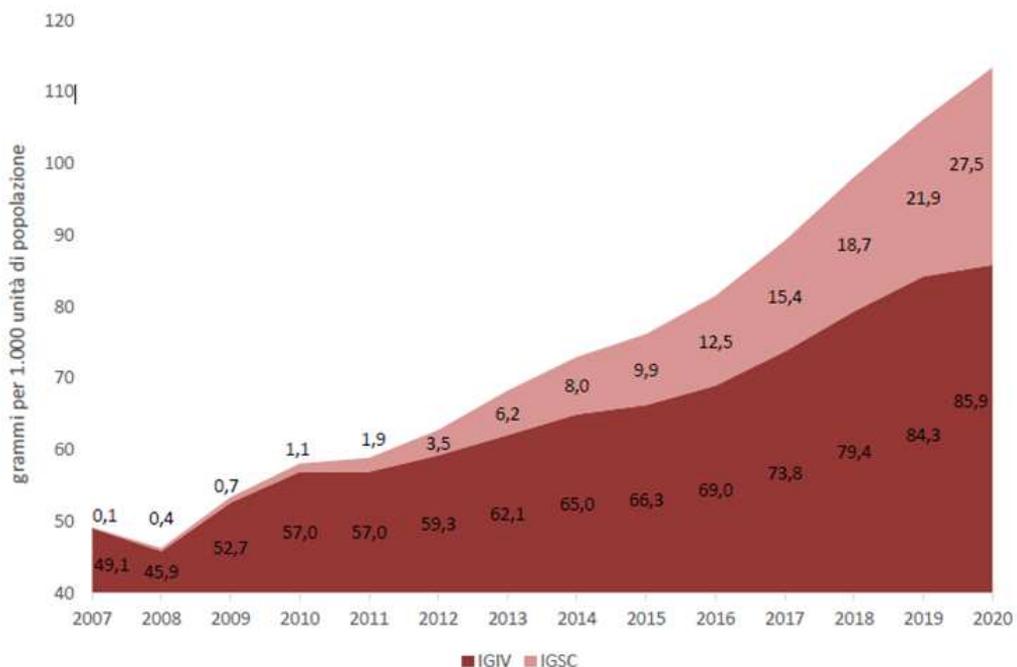
Le immunoglobuline sono medicinali plasmaderivati, ottenuti attraverso processi industriali di lavorazione del plasma. In Italia, il plasma proviene da donatori volontari e non remunerati, raccolto tramite aferesi produttiva o donazioni di sangue intero, da cui viene separato dagli altri emocomponenti. I medicinali plasmaderivati rivestono un ruolo cruciale, talvolta insostituibile, nel trattamento di numerose condizioni cliniche, sia acute che croniche<sup>5</sup>.

Per produrre una quantità di 25 grammi di immunoglobuline, corrispondente al dosaggio medio per una singola infusione, sono necessarie circa 16-20 donazioni di sangue.

Il fabbisogno di immunoglobuline è inoltre cresciuto notevolmente negli ultimi anni, probabilmente in relazione ad una maggiore consapevolezza nella gestione terapeutica delle condizioni cliniche che richiedono il trattamento con immunoglobuline, come dimostrato dai dati pubblicati dal centro nazionale sangue (Figura 2).

La frazione di gammaglobuline ottenuta dal plasma comprende cinque classi principali di immunoglobuline: IgD, IgE, IgM, IgA, e IgG. Le IgD sono presenti in quantità infinitesimali, praticamente non rilevabili, e non giocano un ruolo significativo nella difesa contro le infezioni. Le IgE hanno un ruolo marginale nella protezione contro le infezioni e, sebbene possano essere coinvolte nella difesa contro i parassiti, la loro assenza non causa infezioni. Le IgM vengono prodotte al primo contatto con un agente patogeno e sono anticorpi meno efficaci, ma sono essenziali per la produzione delle altre classi di immunoglobuline. Le IgA, pur avendo una funzione limitata nel sangue, esercitano una protezione efficace sulle superfici delle mucose. Esse sono abbondantemente presenti in lacrime, saliva, muco bronchiale e intestinale, rivestendo le superfici delle mucose gastrointestinali, respiratorie, oculari e urinarie. Un deficit di IgA può aumentare il rischio di infezioni intestinali e polmonari. Infine, le IgG sono gli anticorpi più abbondanti e rilevanti nel sangue, proteggendo l'organismo contro i principali agenti infettivi e rappresentando la principale difesa contro i batteri<sup>6</sup>.

Figura 2: Domanda totale di immunoglobuline ad uso endovenoso e sottocutaneo in Italia (dati AIFA – Centro Nazionale Sangue)<sup>a</sup>.



I preparati di immunoglobuline umane disponibili in commercio contengono principalmente anticorpi di classe IgG (circa il 96-98%). Di conseguenza, la terapia sostitutiva con immunoglobuline incrementa i livelli di IgG senza alterare

significativamente i livelli sierici di IgM e IgA, poiché queste ultime sono presenti nei preparati in quantità minime. Tuttavia, le IgA contenute nei preparati possono ridurre la tollerabilità e, in alcuni casi, causare reazioni avverse durante l'infusione <sup>7</sup>.

Il fatto che le immunoglobuline (Ig) siano preparate a partire da un pool di plasma umano comporta una significativa diversità idiotipica e garantisce al ricevente una copertura anticorpale più ampia. I preparati ottenuti contengono Ig strutturalmente e funzionalmente intatte, con emivita normale e proporzioni fisiologiche di sottoclassi (95% di IgG monomerica, piccole quantità di dimeri e una variabile quantità di IgA e IgM). L'emivita della maggior parte dei preparati di Ig è compresa tra 18 e 32 giorni, anche se vi è una considerevole variabilità individuale. La dose e lo schema terapeutico dipendono dall'indicazione specifica. In particolare, nella terapia sostitutiva può essere necessario personalizzare il dosaggio per ogni paziente in base alla risposta farmacocinetica e clinica<sup>8</sup>.

Tutte le case produttrici di immunoglobuline devono verificare che i prodotti soddisfino requisiti di qualità fondamentali prima della loro immissione in commercio, riguardanti efficacia, sicurezza e tollerabilità. L'efficacia è garantita dalla presenza di anticorpi diretti contro tutti gli agenti infettivi frequenti e potenzialmente pericolosi. Dal momento che non tutti i donatori sani possiedono anticorpi contro tutti i germi (ad esempio, chi non ha mai contratto il morbillo non ha anticorpi antimorbillo), ogni lotto deve essere ottenuto mescolando plasma prelevato da almeno 5000 donatori. Maggiore è il numero di donatori, maggiore è la probabilità che tutti i tipi di anticorpi siano presenti in quantità ottimali, garantendo la massima efficacia protettiva del preparato. Ogni lotto viene controllato al termine della produzione per assicurare che la quantità dei più importanti anticorpi non sia inferiore a concentrazioni prestabilite.

Se il primo requisito è soddisfatto, il lotto viene successivamente verificato per la sicurezza. In altre parole, viene accertato che non vi siano agenti infettivi che potrebbero contaminare il paziente con malattie trasmissibili tramite sangue o suoi derivati, come epatite B, epatite C o HIV, il virus dell'AIDS. Per evitare questi rischi, i centri di raccolta sangue selezionano i donatori e li controllano periodicamente per epatite e HIV, escludendo quelli con alterata funzionalità epatica, anche senza epatite. Queste misure sono cruciali ma non eliminano completamente il rischio di donatori infetti: se l'infezione è recente, può esserci il "periodo-finestra", in cui l'infezione è presente nel sangue senza che gli anticorpi siano ancora rilevabili. Inoltre, se non conosciamo il virus o l'agente infettivo, non possiamo cercarlo o riconoscerlo. Tuttavia, il processo di estrazione delle gammaglobuline include passaggi che tendono a distruggere i virus presenti, riducendo significativamente il rischio di infezioni secondarie (ad esempio, non si sono verificate trasmissioni del virus HIV). Le case produttrici devono applicare ulteriori procedimenti di sicurezza, chiamati "lavaggio", che eliminano praticamente tutte le contaminazioni virali. Pertanto, le immunoglobuline commerciali sono considerate "sicure", ma solo per gli agenti infettivi noti e controllabili. Per precauzione, è consigliato a chi riceve regolarmente infusioni di immunoglobuline di eseguire test virologici ogni due anni<sup>9</sup>.

Per quanto riguarda la tollerabilità, le immunoglobuline possono causare effetti collaterali. Le reazioni avverse sono rare (in meno del 5% delle infusioni), più comuni

durante le prime infusioni e più frequenti per via endovenosa rispetto a quella sottocutanea. I sintomi più comuni includono nausea, febbre, dolori muscolari (soprattutto lombari), dolore addominale, dolori articolari, cefalea e lieve riduzione della pressione sanguigna. In tali casi, è possibile ridurre la velocità di infusione o sospenderla temporaneamente, con risoluzione della sintomatologia. Reazioni avverse più gravi, come mancanza di respiro, eruzioni cutanee o dolore toracico, possono richiedere la sospensione del trattamento. Rarissime sono le reazioni gravi, come collasso o shock anafilattico, che necessitano adrenalina. Le reazioni alla somministrazione sottocutanea sembrano meno frequenti e gravi, con effetti collaterali comuni come edema, arrossamento e prurito nei siti di infusione, che generalmente regrediscono in 24-48 ore e sono più frequenti nelle prime settimane di terapia, diminuendo successivamente. Sono stati fatti molti sforzi per identificare i fattori che causano questi effetti collaterali. Le case produttrici hanno elaborato strategie per identificare e rimuovere contaminanti. Con queste misure, la tollerabilità delle immunoglobuline è aumentata, ma non si sono eliminati i fattori individuali; un preparato ben tollerato da un paziente può non esserlo per un altro. È raccomandato continuare con lo stesso preparato ben tollerato e, se i sintomi persistono o peggiorano, cambiare prodotto. Alcune reazioni tardive possono verificarsi anche ore dopo l'infusione, quindi è importante segnalare qualsiasi sintomo o disturbo comparso nelle 24 ore seguenti alla somministrazione.

### **1.5 Indicazioni all'uso di immunoglobuline**

Le preparazioni con immunoglobuline (Ig) sono state utilizzate ai fini terapeutici fin dai primi anni Cinquanta, in particolare per le Immunodeficienze Primarie (PID). Con il frazionamento del plasma, circa 30 anni fa, il trattamento con IVIg è diventato un'importante opzione terapeutica e, dal 2007, sono disponibili in Italia anche i preparati di Ig solubili per infusione SCIg<sup>10</sup>.

Le immunoglobuline sono indicate in tutte le immunodeficienze caratterizzate da difetti nella produzione di anticorpi, come la agammaglobulinemia X-recessiva o la immunodeficienza comune variabile. Il loro impiego ha drasticamente migliorato la prognosi con aumento della sopravvivenza e riduzione delle complicanze gravi come setticemie e polmoniti <sup>11</sup>.

Nei deficit anticorpali, la terapia sostitutiva con Ig si somministra a una dose adattata al singolo paziente e alla sua tollerabilità. Il dosaggio standard è di 400-600 mg/kg/mese. Dosaggi più bassi (0.4 g/kg/mese) sono indicati per pazienti senza complicanze, mentre dosaggi più alti (0.6 g/kg/mese) sono necessari in pazienti con complicanze come bronchiectasie, malattia polmonare cronica ed enteropatia<sup>12</sup>.

Le immunoglobuline, come terapia immunomodulante, vengono utilizzate per trattare diverse condizioni cliniche, dalle malattie autoimmuni ed ematologiche ai disordini neuro immunologici. L'uso immunomodulante prevede generalmente una dose di 2 g/kg di immunoglobuline al mese, somministrata in 1-5 giorni consecutivi.

Le principali indicazioni autorizzate per le IVIg 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 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 pneumococcici 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 IVIg sono incluse nell'elenco dei farmaci di uso consolidato in neurologia per le seguenti indicazioni:

- Crisi miastenica, in alternativa alla plasmateresi.
- Forme di miastenia gravis rapidamente ingravescenti e nelle fasi di riacutizzazione della malattia, quando è necessario un miglioramento rapido della forza muscolare per ridurre 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 con miastenia gravis non sufficientemente compensati dalle terapie specifiche di base.
- In pazienti con miastenia gravis non responsivi alle terapie farmacologiche steroidee e/o immunosoppressive oppure aventi controindicazioni al loro utilizzo.

Le SCIG 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) ha autorizzato anche l'indicazione per il trattamento di pazienti affetti da CIDP.

Le altre SCIG sono inserite nell'elenco dei farmaci erogabili ai sensi della Legge 648/96 per l'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 incluse nella complementary list dei farmaci essenziali WHO per il trattamento delle immunodeficienze primarie (IGIV o SCIG) e della malattia di Kawasaki (SCIG).

### **1.6. Vie di somministrazione delle immunoglobuline e formulazioni disponibili in commercio**

In passato, dagli anni '60 fino alla fine degli anni '80 del ventesimo secolo, erano disponibili solo Immunoglobuline per via intramuscolare (IMIG), che comportavano notevoli problemi pratici. In primo luogo, la quantità somministrabile risultava insufficiente: il volume di liquido tollerabile per via intramuscolare limitava la quantità di immunoglobuline somministrabili. Per raggiungere livelli "protettivi", era necessario aumentare la frequenza delle iniezioni, spesso ripetute per 2-3 giorni alla settimana. I tessuti muscolari ne soffrivano e le gammaglobuline iniettate raggiungevano il sangue lentamente, con parte di esse distrutta prima di raggiungere il circolo. Di conseguenza, i pazienti trattati raggiungevano livelli di immunoglobuline plasmatiche assai modesti, non superiori a 1/3 di quelli considerati attualmente accettabili<sup>13</sup>.

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

Alla fine degli anni '70, sono stati prodotti preparati IVIg a molecola integra che mantenevano tutta l'efficacia degli anticorpi con un'eccellente tollerabilità. L'immissione sul mercato di IVIg ha rappresentato 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 problemi e può essere calibrata con dosi personalizzabili a seconda della costituzione del paziente, della durata in circolo degli anticorpi o del loro consumo occasionale (infezioni intercorrenti). L'obiettivo è raggiungere i livelli minimi protettivi di IgG preinfusionali. Questo ha ridotto drasticamente le complicanze infettive minori, ha annullato le complicanze più severe (come le encefaliti) e ha comportato, anche nei pazienti con complicanze polmonari permanenti, un netto miglioramento della funzionalità respiratoria<sup>14</sup>.

L'infusione di IVIg avviene generalmente, o quanto meno durante le prime fasi del trattamento, con l'ausilio di una pompa di infusione che consente di regolare con precisione la velocità di infusione per ridurre l'incidenza di reazioni avverse.

Tuttavia, vi sono altri limiti della terapia con IVIg non ancora superati: il costo delle preparazioni, il costo degli accessi ospedalieri, e il costo individuale per i pazienti (o i loro familiari) che devono perdere un giorno di lavoro una o due volte al mese per

eseguire l'infusione. Per tale motivo, sono state esplorate altre vie, tra cui la più promettente risulta essere la somministrazione delle SCIg<sup>15</sup>.

L'infusione di SCIg avviene grazie a una pompa di infusione con un deflussore collegato a un ago sottilissimo inserito direttamente nella cute in sede addominale, sui fianchi o sulla coscia. Questo permette di aumentare la velocità di infusione evitando il dolore e l'accumulo di immunoglobuline nei tessuti (*Figura 3*).

*Figura 3: Infusione di SCIg mediante pompa di infusione:*

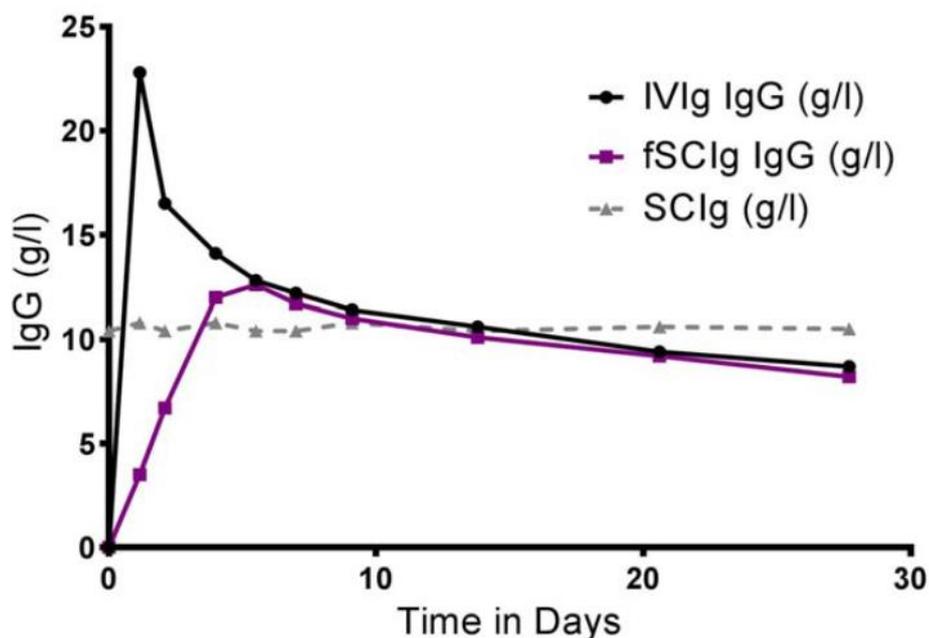


Le immunoglobuline si depositano nel tessuto adiposo sottocutaneo, da cui vengono rilasciate lentamente, raggiungendo un picco massimo di concentrazione sierica in circa 4-5 giorni. Lo schema generalmente adottato per le SCIg prevede una somministrazione settimanale, corrispondente a un quarto della dose cumulativa mensile abitualmente somministrata per via endovenosa, con un'efficacia nella prevenzione delle infezioni paragonabile o addirittura superiore grazie a livelli più stabili<sup>16</sup>.

Da alcuni anni, grazie alle avanzate biotecnologie, è stato prodotto un nuovo preparato di SCIg che garantisce una significativa riduzione del disagio legato ai minimi, ma frequenti effetti avversi (come edema locale ed eritema) e la possibilità di ridurre ulteriormente i tempi di infusione anche con volumi significativi di IgG (come nei soggetti adulti con elevato peso corporeo). Questo preparato, associato all'enzima ialuronidasi, facilita l'assorbimento e il raggiungimento del compartimento vascolare, mantenendo intatti i requisiti di tollerabilità. Con questa strategia, si possono somministrare volumi di IgG molto più elevati per via sottocutanea, con una cadenza della terapia che può essere estesa fino a una volta al mese, simile alla terapia endovenosa<sup>17</sup>.

*Figura 4: Rappresentazione della farmacocinetica delle varie formulazioni di immunoglobuline (endovena, sottocute, sottocute facilitata)<sup>18</sup>*

## Immunoglobulin Pharmacokinetics



Per quanto riguarda gli eventi avversi, 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 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 corso delle successive infusioni. Nel caso di somministrazione sottocute di immunoglobuline associate a ialuronidasi, la cadenza mensile di somministrazione abbassa ulteriormente il rischio di reazioni avverse<sup>19</sup>.

Esaminando infine la qualità di vita del paziente, la terapia con SCIg è preferita per molti aspetti. I pazienti riferiscono una maggiore libertà e indipendenza grazie alla possibilità di eseguire la terapia a domicilio e in qualunque momento della giornata, con una riduzione del numero di assenze lavorative e scolastiche. Il miglioramento dei risvolti psicologici è legato a una gestione più partecipativa del processo terapeutico<sup>20</sup>.

### 1.7 Differenze tra le varie vie di somministrazione e *tailored therapy*

La decisione di effettuare la terapia con immunoglobuline in un reparto ospedaliero, in un ambulatorio ospedaliero, o in ambiente domestico deve basarsi sulle caratteristiche cliniche del paziente e su un confronto tra il personale sanitario e il paziente.

In particolare, quando si valuta l'idoneità per la terapia SCIg, il medico specialista, di concerto con l'infermiere, deve valutare la capacità del paziente di apprendere a eseguire con successo l'auto-somministrazione e di rispettare i regimi posologici.

Quando è stata completata una valutazione iniziale e si è constatato che sia la terapia IVIg che la SCIg sono fattibili per un paziente, è possibile considerare ulteriori fattori, tra cui i profili degli eventi avversi, la frequenza della somministrazione e la farmacocinetica.

La **Tabella 1** riassume i vantaggi e gli svantaggi di ciascuna via di somministrazione<sup>21</sup>

*Tabella 1:*

		IVIG	SCIG
<b>Vantaggi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosi meno frequenti</li> <li>• Efficacia comprovata</li> <li>• Il profilo di sicurezza e le strategie di mitigazione dei rischi sono ben conosciuti</li> <li>• Il contatto frequente con i professionisti sanitari durante la somministrazione può significare un migliore monitoraggio clinico e una precoce identificazione dei problemi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'autosomministrazione è fattibile per i pazienti con abilità cognitive e motorie fini</li> <li>• Volumi di infusioni più piccoli permettono un'assorbimento graduale e livelli di IgG stabili</li> <li>• Non è necessario l'accesso venoso</li> <li>• Gli effetti avversi comuni sono localizzati nel sito di infusione</li> </ul>	
<b>Svantaggi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Richiede l'accesso venoso</li> <li>• Personale specializzato solitamente necessario per la somministrazione</li> <li>• Picchi e cali del profilo farmacocinetico possono influenzare l'efficacia e la sicurezza</li> <li>• effetti avversi sistemici</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Spesso richiede infusioni più frequenti e più siti di infusione sottocutanea con numerosi aghi</li> <li>• Manca un monitoraggio diretto del paziente durante l'autosomministrazione per valutare la tecnica</li> <li>• L'aderenza del paziente potrebbe diminuire</li> <li>• Reazione localizzate al sito di infusione</li> </ul>	

Uno dei vantaggi spesso citati della SCIG è la possibilità di somministrare le dosi richieste in base al tempo e al luogo scelti dal paziente.

Tuttavia, questo vantaggio della somministrazione domiciliare può essere in parte attenuato dalla frequenza maggiore di somministrazione spesso necessaria per la SCIG, così come dal bisogno di auto-somministrazione utilizzando set di aghi, pompe per infusione sottocutanea e siringhe.

La frequenza di somministrazione della SCIG si basa su principi farmacocinetici (PK) e varia tra SCIG e fSCIG (SCIG con ialuronidasi ricombinante). Quando le immunoglobuline vengono somministrate per via sottocutanea, devono prima diffondere attraverso il tessuto sottocutaneo nello spazio linfatico, per poi entrare nel sistema circolatorio tramite il dotto toracico. Questo provoca una concentrazione di picco ridotta rispetto alla IVIG. Con somministrazioni più frequenti (ad esempio, giornaliere, settimanali o bisettimanali), i livelli di picco con SCIG non sono così marcati come con IVIG, e si raggiunge una concentrazione stabile.

Le fSCIg possiedono alcune delle caratteristiche sia dei regimi SCIg che IVIg, risultando in profili di farmacocinetica ibridi. Anche se la biodisponibilità dei prodotti fSCIg è simile a quella dei prodotti IVIg, i livelli sierici di IgG di picco sono tipicamente più bassi rispetto all'infusione di IVIg; di conseguenza, le fSCIg mantengono un profilo di effetti avversi più simile alle SCIg.

Nella **Tabella 2** è riportato un riepilogo delle reazioni avverse locali che possono verificarsi con i prodotti SCIg, così come suggerimenti per strategie di mitigazione<sup>21</sup>

*Tabella 2*

### Reazioni Avverse Locali con Terapia SCIG e Strategie di Mitigazione

Reazioni locali	Strategie di mitigazione
<b>Fuoriuscita nel sito di infusione</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Assicurarsi del corretto posizionamento e fissaggio dell'ago</li> <li>• Verificare l'adeguatezza del tessuto sottocutaneo</li> <li>• Assicurarsi della lunghezza adeguata dell'ago</li> <li>• Verificare il volume appropriato per l'infusione del sito</li> <li>• Verificare che la velocità di infusione sia adeguata</li> </ul>
<p><b>SCIg:</b> La reazione nel sito di infusione dovrebbe essere proporzionata al volume di farmaco infuso e si prevede che appaia sollevata e di dimensioni simili a quelle di un quarto di dollaro.</p> <p><b>fSCIg:</b> La reazione nel sito di infusione dovrebbe apparire come un'area morbida e diffusa</p>	<p>Se si osserva una reazione più intensa, si possono considerare le seguenti opzioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ridurre il volume per sito</li> <li>• Cambiare il sito di infusione</li> <li>• Assicurarsi della lunghezza adeguata dell'ago</li> <li>• Somministrare dosi più basse con maggiore frequenza</li> <li>• Valutare la sensibilità all'adesivo</li> <li>• Considerare di rallentare il tasso di infusione</li> <li>• Assicurarsi di una corretta tecnica di priming secco dell'ago nei set di tubi e aghi per SCIg</li> <li>• Considerare un massaggio delicato o l'uso di un impacco caldo o freddo dopo l'infusione</li> </ul>

## 1.8 Gestione domiciliare delle Immunoglobuline sottocute

La gestione domiciliare delle SCIg è un aspetto cruciale del trattamento per i pazienti con immunodeficienze o altre condizioni che richiedono questa forma di terapia. Questa modalità di trattamento offre la possibilità di somministrare le immunoglobuline a casa, aumentando la comodità e la qualità della vita del paziente. Tuttavia, richiede alcuni accorgimenti e una buona organizzazione da parte del paziente e della sua famiglia. Ecco i principali aspetti da considerare <sup>b</sup>:

1. **Approvvigionamento e gestione del materiale:** È essenziale assicurarsi di avere sempre a disposizione un quantitativo adeguato di aghi, siringhe e deflussori compatibili con la pompa infusore utilizzata. Inoltre, è fondamentale avere adeguate quantità di farmaco per evitare interruzioni nel trattamento. Il materiale

deve essere conservato in condizioni idonee, seguendo le indicazioni per la conservazione degli aghi e dei deflussori, e controllato regolarmente per garantire che sia in buono stato e non scaduto.

2. **Controllo della scadenza del piano terapeutico:** È cruciale verificare regolarmente la scadenza del piano terapeutico. Questo documento deve essere aggiornato in base alle necessità del paziente e alle raccomandazioni del medico. Assicurarsi che il piano terapeutico sia sempre valido e che tutte le modifiche o aggiornamenti necessari siano prontamente applicati, per garantire un trattamento efficace e sicuro.
3. **Manutenzione della pompa di infusione:** La pompa di infusione richiede una manutenzione regolare per funzionare correttamente. È importante eseguire controlli annuali della pompa, che includono verifiche della calibrazione e dello stato generale del dispositivo. In caso di malfunzionamenti o problemi tecnici, è necessario contattare il fornitore della pompa per assistenza e possibili riparazioni.
4. **Diario clinico:** Tenere e compilare scrupolosamente un diario clinico è fondamentale per monitorare l'andamento della terapia. Questo diario deve includere informazioni dettagliate sulla data di infusione, quantità di immunoglobuline somministrate, velocità di infusione ed eventuali effetti avversi riscontrati durante o dopo l'infusione. La registrazione accurata di questi dati aiuta i medici a valutare l'efficacia del trattamento e a fare aggiustamenti se necessario.
5. **Annotazione degli episodi infettivi:** È importante annotare eventuali episodi di infezioni che si verificano tra un'infusione e la successiva. Queste informazioni possono fornire indicazioni preziose sulla risposta del sistema immunitario del paziente e sulla necessità di modificare il piano terapeutico. Monitorare la frequenza e la gravità delle infezioni aiuta a personalizzare ulteriormente il trattamento e a migliorare la protezione contro le infezioni.

In sintesi, una gestione domiciliare efficace delle SCIg implica una pianificazione attenta e una buona organizzazione. Assicurarsi di avere il materiale necessario, monitorare il piano terapeutico e la pompa di infusione, tenere un diario clinico dettagliato e annotare gli episodi infettivi sono passi fondamentali per ottimizzare la terapia e garantire la massima protezione contro le infezioni. Questi accorgimenti consentono di adattare il trattamento alle esigenze specifiche del paziente e di ridurre al minimo il rischio di reazioni avverse, migliorando significativamente la qualità della vita e l'efficacia del trattamento.

## **2. Obiettivi**

### **2.1 Introduzione**

Questa tesi ha come obiettivo principale quello di analizzare l'importanza del training infermieristico nella terapia di SCIg a domicilio. Gli obiettivi specifici includono:

- Definire le modalità di realizzazione del training infermieristico per incrementare l'aderenza alla terapia con SCIg e la qualità della vita dei pazienti.
- Analizzare le principali indicazioni e peculiarità delle varie modalità di somministrazione delle immunoglobuline al fine di guidare il professionista sanitario nella scelta dell'opzione terapeutica più adeguata
- Definire un progetto di implementazione della terapia con SCIg nel territorio dell'AST di Ascoli Piceno al fine di ridurre i costi sanitari e migliorare la sicurezza del trattamento.

### **2.2 Rilevanza della Ricerca**

Questa ricerca è rilevante perché risponde alla crescente necessità di ottimizzare la gestione domiciliare della terapia SCIg attraverso un training infermieristico adeguato e un supporto continuo. Migliorare tali pratiche non solo aumenterà l'efficacia del trattamento, ma contribuirà anche a ridurre i costi sanitari associati a complicazioni e ricoveri evitabili, migliorando complessivamente l'esperienza del paziente.

### **3. Metodologia della ricerca**

La metodologia adottata è una revisione della letteratura esistente, che permette di raccogliere e analizzare dati provenienti da studi precedenti.

#### **3.1 Ricerca della Letteratura**

La ricerca della letteratura è stata effettuata utilizzando diversi database accademici e fonti di informazioni mediche, tra cui PubMed, Scopus e Google Scholar. Le parole chiave utilizzate nella ricerca includono: "immunoglobuline sottocutanee", "immunodeficienze", "terapia domiciliare", "training infermieristico", "immunodeficienze", "qualità della vita", e "assistenza infermieristica".

#### **3.2 Criteri di Inclusione ed Esclusione**

I criteri di inclusione per gli studi selezionati sono:

- Studi pubblicati negli ultimi 20 anni.
- Articoli in inglese o italiano.
- Studi che trattano la terapia con immunoglobuline sottocutanee (SCIg) e il ruolo del training infermieristico.
- Studi che includono pazienti adulti con immunodeficienze.

I criteri di esclusione comprendono:

- Studi che trattano esclusivamente la terapia con immunoglobuline endovenose (IVIg).
- Articoli che non forniscono dati sufficienti sull'argomento.
- Studi su popolazioni pediatriche o con focus su altre malattie non correlate.

#### **3.3 Procedura di Raccolta e Selezione dei Dati**

La procedura di raccolta e selezione dei dati segue diverse fasi:

Identificazione degli Studi: Utilizzo delle parole chiave per cercare articoli rilevanti nei database selezionati.

Screening degli Studi: Lettura dei titoli e degli abstract per escludere gli studi non pertinenti.

Valutazione dell'Eleggibilità: Lettura completa degli articoli rimanenti per verificare se soddisfano i criteri di inclusione.

Inclusione degli Studi: Selezione finale degli studi da includere nella revisione.

### **3.4 Analisi dei Dati**

L'analisi dei dati prevede una sintesi narrativa dei risultati degli studi inclusi. Vengono identificati i temi principali e le evidenze chiave relative all'importanza del training infermieristico nella gestione della terapia SCIg a domicilio.

### **3.5 Temi Principali Identificati**

I temi principali individuati attraverso la revisione della letteratura includono:

- **Efficacia del Training Infermieristico:** Come il training fornito dagli infermieri influisce sull'aderenza alla terapia e sui risultati clinici dei pazienti.
- **Qualità della Vita dei Pazienti:** Impatto del training infermieristico sulla qualità della vita e sul benessere dei pazienti.
- **Migliori Pratiche:** Le strategie più efficaci per il training infermieristico e il supporto ai pazienti.
- **Documentazione Trasparente:** Registrazione dettagliata dei criteri di selezione e dei processi di valutazione per garantire la replicabilità dello studio.

### **3.6 Limitazioni della Metodologia**

Le principali limitazioni della metodologia utilizzata includono:

- **Disponibilità delle Fonti:** La revisione è limitata agli studi disponibili nei database selezionati e pubblicati negli ultimi 20 anni.
- **Bias di Pubblicazione:** Possibilità che gli studi pubblicati tendano a riportare risultati positivi, sotto rappresentando le esperienze negative.
- **Varietà dei Contesti:** Differenze nei contesti geografici e nei sistemi sanitari degli studi inclusi possono influire sulla generalizzabilità dei risultati.

## **4. Risultati**

### **4.1 Introduzione**

Questo capitolo presenta i risultati della revisione della letteratura sulla terapia di SCIg e l'importanza del training infermieristico nel migliorare l'aderenza dei pazienti e la qualità della vita. I dati sono stati organizzati in base ai temi principali emersi durante l'analisi.

### **4.2 Qualità della Vita dei Pazienti**

Differenti studi hanno esaminato le esperienze di pazienti che ricevevano terapia con SCIg presso il loro domicilio, valutando la qualità di vita percepita, i tassi annuali di infezioni batteriche maggiori, i tassi annuali di infezioni cumulativi, e la frequenza e la severità degli eventi avversi.

Gli strumenti per valutare la qualità di vita più impiegati sono stati il questionario SF-36 (Short Form 36-Item Health Survey) per i pazienti di età superiore ai 14 anni ed CHQ-PF50 (Child Health Questionnaire Parent Form) per i pazienti pediatrici<sup>22</sup>.

Il questionario SF-36 dispone di 36 ITEM che indagano il funzionamento fisico e sociale, così come le modifiche dello stato di salute. Il questionario CHQ-PF50 è costituito invece di 15 scale che indagano tanto il funzionamento fisico e sociale quanto il benessere generale del bambino<sup>23</sup>.

In particolare, andando a valutare le evidenze dei singoli studi, il trial VIRTUE, condotto su 51 pazienti (42 adulti + 9 bambini) affetti da immunodeficienza primitiva e che avevano iniziato terapia con immunoglobuline sottocute, ha evidenziato un incremento nei domini riguardanti il benessere generale, sia nei pazienti pediatrici che adulti. Inoltre, tale incremento risultava essere maggiore con la progressione della terapia<sup>24</sup>.

Questo studio dimostrava che sia i pazienti adulti che pediatrici, che erano passati alla terapia sottocutanea dopo un precedente trattamento endovenoso, mostravano un significativo incremento della percezione di benessere generale e di salute fisica generale. Questo riscontro è concorde con precedenti dati di letteratura ove venivano valutati gli effetti del passaggio dalla terapia endovenosa a quella sottocutanea.

Questo miglioramento nella percezione di salute potrebbe essere correlato al raggiungimento di valori sierici di IgG più elevati dal momento che nel corso della terapia con immunoglobuline per via sottocutanea si raggiungono livelli sierici di IgG più elevati del 25% in media.

Concordemente con la percezione del paziente di miglior stato di salute, le reazioni avverse ai siti di infusione erano prevalentemente lievi e, soprattutto, tendevano a regredire in frequenza e rilevanza con il progredire della terapia, come documentato anche in precedenti studi.

Infatti, sebbene la frequenza totale delle reazioni avverse nel sito di somministrazione fosse elevata (anche superiore al 80%), il tasso di interruzione del trattamento risultava

estremamente basso, proprio perché oltre il 90% delle reazioni avverse venivano classificate come molto lievi.

I risultati cumulativi dei vari studi confermano che le SCIg somministrate autonomamente in ambiente domestico determinano un incremento della percezione dello stato di salute fisico e del benessere generale rispetto a precedenti esperienze con IVIg. Anche i genitori di pazienti con Immunodeficienza primitiva riportano effetti positivi della somministrazione sottocutanea domiciliare sulla riduzione delle limitazioni nella vita e nei rapporti familiari<sup>25</sup>.

Risultati analoghi venivano riportati anche da pazienti in trattamento con immunoglobuline a dosaggi e scopi immunomodulanti (CIDP): lo studio PATH ha evidenziato che una quota significativa di pazienti che passava alla terapia sottocutanea, e che era precedentemente in terapia endovenosa, preferiva proseguire la via di somministrazione sottocutanea anche al termine del periodo sperimentale. Tale riscontro era associato ad un incremento del SF-36 durante il periodo di somministrazione sottocutanea rispetto a quello di somministrazione endovenosa<sup>26</sup>.

Un ulteriore studio ha poi valutato gli effetti sulla qualità di vita nel passaggio al trattamento con immunoglobuline per via sottocutanea “facilitate” (ovvero con aggiunta di ialuronidasi)<sup>27</sup>.

I principali svantaggi del trattamento endovenoso identificati da parte dei pazienti comprendevano la necessità di visite ospedaliere per infusioni endovenose, con conseguente perdita di giorni di scuola o di lavoro. In linea con i risultati della letteratura precedente, i pazienti hanno notevolmente preferito il setting domiciliare

Invece, tra le ragioni maggiormente citate dai pazienti che passano dalla SCIg alla fSCIg vi sono i frequenti intervalli di somministrazione associati alla SCIg e gli eventi avversi locali, al sito di infusione. Nonostante il verificarsi di reazioni locali con fSCIg, nessuno dei i pazienti dello studio li ha citati come motivo per interrompere fSCIg. Al contrario, i pazienti hanno sottolineato che gli intervalli di somministrazione meno frequenti associati alla fSCIg rappresentano un fattore di vantaggio di questo trattamento. Coerentemente con i precedenti dati di letteratura, la somministrazione del farmaco tramite un'iniezione con ago singolo è stata identificata come un ulteriore fattore che rende preferibile la fSCIg rispetto alla terapia convenzionale per via endovenosa<sup>28</sup>.

#### **4.3 Proposta di Implementazione della terapia con Immunoglobuline per via sottocutanea presso l'AST di Ascoli Piceno**

Nell'ambito delle strutture afferenti presso l'AST di Ascoli Piceno si svolgono da vari anni attività di gestione e monitoraggio di pazienti con immunodeficienze primitive e con patologie immunomediatae che richiedono terapia sostitutiva o immunomodulante con immunoglobuline umane polivalenti.

Allo stato attuale l'ampia maggioranza dei pazienti in terapia sostitutiva o immunomodulante riceve IVIg.

Tali somministrazioni avvengono prevalentemente presso strutture ambulatoriali e richiedono accessi continuativi a intervalli fissi, nel caso della terapia sostitutiva delle immunodeficienze primitive e secondarie, o in alternativa accessi occasionali ma ad intervalli estremamente ravvicinati (ad esempio per 5 giorni consecutivi per 1 settimana) per quanto attiene le terapie immuno-modulanti (in massima parte pazienti con CIDP).

Tali accessi determinano una serie di implicazioni sia per lo sfruttamento delle risorse dell'istituzione sanitaria (locali e personale dedicato) sia per la qualità di vita del paziente

Nella fattispecie ogni seduta di terapia con IVIg richiede l'occupazione di posti letto o poltrone dedicate che potrebbero essere destinate a terapie che possono essere eseguite esclusivamente in ambiente ospedaliero. Analogamente, è richiesta la presenza di personale sanitario, specialmente infermieristico, che segua con alta intensità e per varie ore (da 3 a 6 in media) ogni singolo paziente, dal momento che la somministrazione di IVIg comporta un significativo di reazioni avverse sistemiche, potenzialmente anche severe, e si applica a paziente frequentemente fragili, gravati da numerose comorbidità.

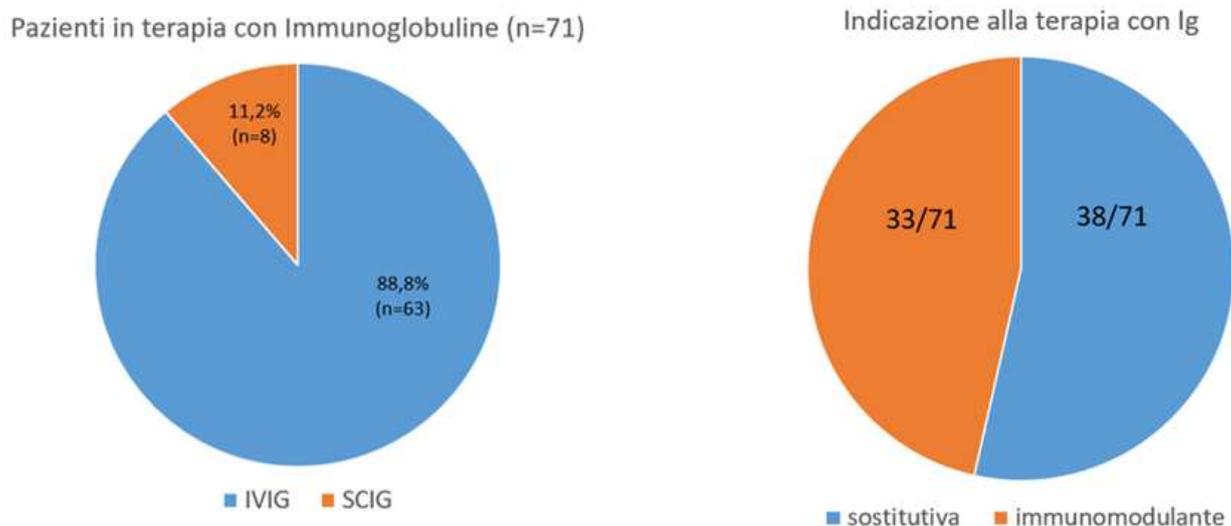
Per quanto attiene alla qualità di vita del paziente, l'accesso presso una struttura sanitaria comporta in prima istanza la necessità di dedicare tempo da sottrarre ad attività lavorative, scolastiche, o ad attività sociali in generale, nonché spesso significative ricadute economiche correlate ai costi di spostamento, parcheggio, mancata giornata lavorativa.

Anche dal punto di vista meramente sanitario, l'accesso presso la struttura ospedaliera espone il paziente al contatto con ambienti ospedalieri ed eventuali patogeni multi-resistenti, nonché l'eventualità di contatto ravvicinato con paziente affetti analoghe patologie, talvolta portatori di severe e contagiose patologie infettive.

Attualmente afferiscono presso le strutture dell'AST Ascoli Piceno 71 pazienti in terapia con immunoglobuline, di questi solo 8 ricevono SCIG (11,2%), mentre i restanti 63 ricevono IVIg (88,8%). Tra tutti i pazienti che effettuano terapia con immunoglobuline, quasi la metà (33/71) effettua terapia per indicazioni cliniche di immunomodulazione. La maggior parte dei pazienti di tale sottogruppo riceve terapia a dosaggio immuno-modulante (1-2 gr/Kg di peso corporeo/4 settimane) patologie Neurologiche, quali la sindrome di Guillain-Barré e Polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica con accessi medi di 1 volta al mese. Poco più della metà dei pazienti (38/71) invece effettua terapia sostitutiva (alla dose di 300-600 mg/kg di peso corporeo/4 settimane) per deficit di produzione anticorpale primitiva e secondaria. Tali pazienti afferiscono prevalentemente presso le unità operative di Medicina Trasfusionale ed Ematologia e Trapianto Cellulare, rispettivamente.

In un'ottica di ottimizzazione delle risorse dell'AST e di miglioramento della qualità di vita del paziente una progressiva introduzione della modalità di somministrazione sottocutanea delle immunoglobuline in alternativa a quella endovenosa dovrebbe interessare in prima istanza i pazienti in terapia sostitutiva per deficit dell'immunità umorale primitivi o secondari.

Figura 5: Terapia con Immunoglobuline presso l'AST di Ascoli Piceno



Tale categoria di pazienti, a dispetto della necessità di terapia sostitutiva continuativa spesso per l'intera esistenza, riceve dosi, e conseguentemente volumi, minori di immunoglobuline, rendendo la terapia sottocutanea sostitutiva di più facile applicazione, anche in tempi brevi, rispetto alla terapia immunomodulante.

Come riportato anche nei precedenti paragrafi, la dose media della terapia immunomodulante è di 1-2 gr/Kg peso corporeo ogni 4 settimane. Differentemente, la dose sostitutiva è di circa 400 mg/Kg peso corporeo ogni 4 settimane, che può essere refratta, per quanto attiene terapia sottocutanea, in 4 dosi settimanali da 100 mg/Kg peso corporeo.

Pertanto, concentrazioni medie delle formulazioni sottocutanee del 16% o 20% (1,6 gr/10 ml o 2,0 gr/1ml) un uomo o una donna del peso di 70 Kg dovrebbero effettuare infusioni sottocutanee con volumi mediamente compresi tra i 30 e i 50 ml. Pertanto, ogni seduta di infusione settimanale prevederebbe la somministrazione di volumi di terapia ampiamente tollerabili nel tessuto adiposo sottocutaneo in assenza di apprezzabile discomfort da parte del paziente.

Dal momento che la somministrazione di SCIG in ambiente domiciliare avviene in maniera autonoma, risulta fondamentale un'adeguata formazione del paziente sulle modalità di conservazione, preparazione ed infusione delle immunoglobuline.

In tale prospettiva appare fondamentale il ruolo dell'infermiere che dovrà istruire adeguatamente il paziente su tutti gli aspetti da tenere in considerazione al fine di effettuare l'infusione in ambiente domiciliare mantenendo gli stessi standard di efficacia e sicurezza delle sedute terapeutiche ospedaliere.

Individuando nella formazione del paziente ad opera dell'infermiere il fattore critico e decisivo nella corretta esecuzione della terapia e di una adeguata compliance del paziente,

nell'ambito di tale progetto abbiamo deciso di analizzare e descrivere estesamente i vari punti in cui l'infermiere deve adeguatamente istruire il paziente.

Tale progetto è stato realizzato sotto la supervisione del Dott. Antonio Pecoraro, Dirigente Medico presso la UO di Medicina Trasfusionale dell'AST di Ascoli Piceno, ove afferisce la maggior parte dei pazienti in terapia sostitutiva con immunoglobuline della provincia di Ascoli Piceno.

#### **4.4 Azioni dell'Infermiere nella formazione del paziente.**

Dal momento che l'istruzione del paziente sulle modalità corrette di effettuazione dell'infusione di Immunoglobuline è stato individuato come il momento cruciale del ruolo dell'infermiere in questo protocollo, si è deciso di formalizzare la modalità di tutte le procedure necessarie, che sono di seguito descritte:

##### **1. Disporre tutta l'attrezzatura necessaria.**

1.1) Raccogliere tutta l'attrezzatura.

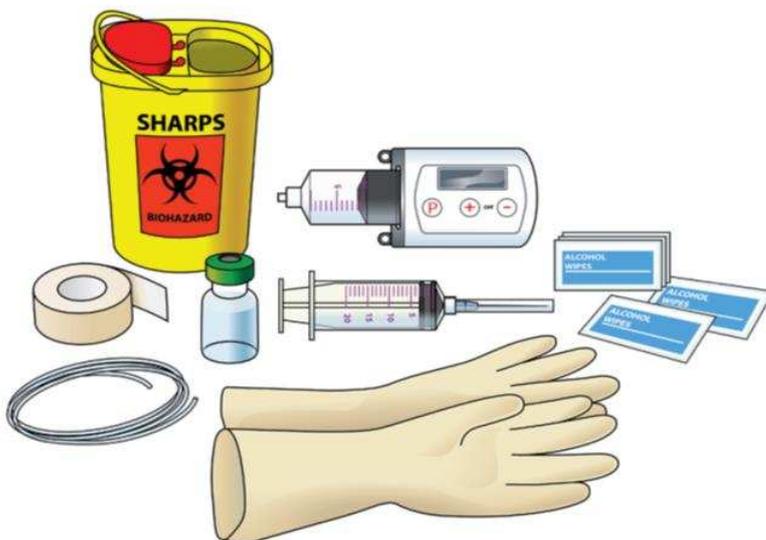
1.2) Pulire il tavolo o la superficie con salviette imbevute di alcol.

1.3) Lavare e asciugare accuratamente le mani quindi effettuare l'antisepsi con l'alcol salviette. Preferibilmente indossare i guanti.

1.4) Preparare la pompa per infusione seguendo le istruzioni del produttore.

1.5) Ispezionare la/e fiala/e: non utilizzare il prodotto se il sigillo è danneggiato o se è passata la data di scadenza

*Figura 6: Disposizione dell'attrezzatura necessaria per l'infusione di immunoglobuline sottocute*



## **2. Selezione del/dei sito/i di infusione**

2.1) Selezionare un sito (o siti) sulla pancia, coscia, parte superiore del braccio

per l'infusione (il tuo medico prescrittore avrà precedentemente indicato il numero di siti di infusione ideale)

2.2) Infondere solo fino a 20 ml per sito per ridurre i rischi di reazioni nel sito di infusione. Considerare che potrebbero esserci tentativi ed errori finché non si identifica il sito di infusione ideale per lo specifico paziente (nella quasi totalità dei casi la regione sotto-ombelicale dell'addome). Inoltre, la scelta del sito potrebbe cambiare con perdita/aumento di peso e aggiustamento della dose. Non infondere mai dove la pelle presenta tumefazioni, cicatrici, tatuaggi o smagliature.

2.3). Se si utilizza più di un sito di infusione, assicurarsi che i siti siano distanti almeno 5 cm l'uno dall'altro.

## **3. Preparare il sito di infusione**

3.1. Pulire il sito di infusione con una garza imbevuta di soluzione antisettica per cute integra e lasciarlo asciugare completamente.

3.2. Sollevare una piega della pelle, inserire l'ago nel tessuto sotto la pelle e fissarla con nastro adesivo, se necessario.

3.3. Assicurarsi che l'ago non sia entrato un vaso sanguigno: se si osserva sangue nel tubo, buttare via l'ago e selezionare un nuovo sito.

## **4. Eseguire l'infusione**

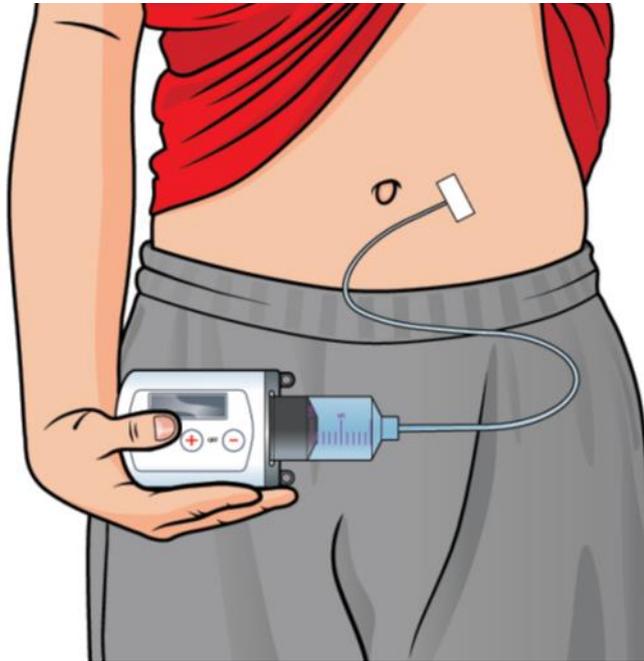
4.1. Collegare la pompa di infusione seguendo le istruzioni del produttore.

4.2. Accendere la pompa di infusione ed impostare la velocità di infusione come indicato dal medico prescrittore

4.3. Avviare l'infusione infusione.

4.4. Muoversi durante l'infusione (camminare, svolgere faccende domestiche non faticose) può facilitare un'infusione meno traumatica del farmaco.

*Figura 7: Infusione di immunoglobuline sottocute*



## **5. Registrare l'infusione**

5.1. È importante registrare le informazioni riguardanti l'infusione in un diario terapeutico cartaceo o (preferibilmente) elettronico

5.2. Assicurarsi di registrare la data e l'ora di ciascuna infusione, il numero seriale dei flaconcini, e la quantità di farmaco che è stata infusa, così come qualsiasi altro problema o effetto indesiderato.

## **6. Ordinare**

Una volta terminata l'infusione:

6.1. Spegnere la pompa per infusione una volta infuso tutto il medicinale.

6.2. Togliere il nastro e rimuovere l'ago dal sito di infusione. Posizionare una garza sterile o un cerotto sul sito.

6.3. Eliminare le fiale usate (anche se al loro interno è rimasto del liquido) e tutti i materiali di infusione monouso nel contenitore per oggetti taglienti.

6.4. Pulire e conservare la pompa per infusione.

#### 4.5 Gestione delle Pompe di Infusione per Immunoglobuline per via sottocutanea

Adeguate cura dovrà essere poi posta nella formazione nel maneggiamento e programmazione delle pompe di infusione

La pompa infusoriale è un dispositivo elettronico che permette di infondere la terapia (nella fattispecie le immunoglobuline) per via sottocutanea in maniera precisa in termini di tempo e dose <sup>c</sup>.

I principali vantaggi correlati all'utilizzo delle pompe infusionali rispetto ai comuni regolatori di flusso o altri dispositivi sono:

- Precisione del volume e del farmaco che viene somministrato
- Precisione nella velocità di somministrazione
- Possibilità di impostare e regolare anche quantità molto ridotte di farmaco
- Accuratezza della somministrazione, soprattutto per farmaci in cui minime quantità hanno grandi conseguenze (es. adrenalina, noradrenalina, dobutamina, ecc.)
- Possibilità di variare velocemente e con precisione la velocità di infusione.

Le pompe infusionali sono pompe a pressione positiva in grado di controllare le gocce che vengono infuse, garantendo così una somministrazione e una velocità precise.

*Figura 8: Pompa di infusione per immunoglobuline per via sottocutanea*



- La quantità di farmaco da somministrare (in ml totali)
- La velocità di infusione (in ml/h),
- Il tempo totale necessario per l'infusione

- Il peso del paziente (per alcuni farmaci la dose è dipendente dal peso del paziente e per questo motivo alcune pompe infusionali permettono di impostarlo) La concentrazione specifica in grammi/microgrammi

Le dimensioni ridotte e il peso contenuto rendono le pompe di infusione ideali per l'uso domiciliare, dando così al paziente la libertà di impegnarsi nelle attività quotidiane durante il trattamento.

Il meccanismo di avanzamento agisce direttamente sul pistone del réservoir, consentendo alla pompa un'accurata somministrazione del farmaco.

*Figura 9: Funzionamento pompa di infusione*



Le pompe infusionali somministrano shot dal volume programmabile, ad intervalli che dipendono dal flusso impostato. L'intervallo di tempo fra gli shot diminuisce proporzionalmente all'aumentare del flusso programmato.

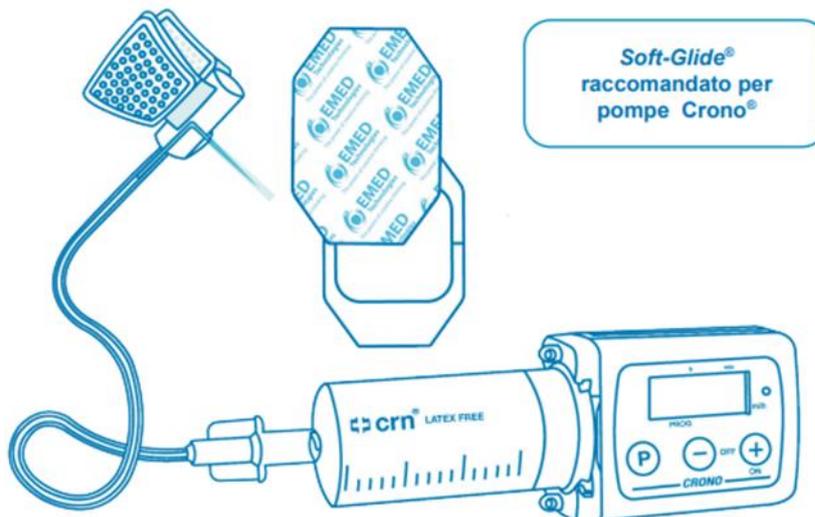
La maggior parte dei sistemi infusione prevede inoltre le siringhe sterili monouso, sono fornite di attacchi "Luer Lock" per l'aggancio del dispositivo infusione e sono caratterizzate dalla possibilità di svitare il pistone permettendone l'aggancio alle pompe. A seconda della pompa utilizzata, i reservoirs CRN possono avere una capacità di 10, 20, 30, 50, 100 mL.

*Figura 10: reservoirs per pompa di infusione*



Il collegamento della pompa di infusione al sito cutaneo di infusione avviene mediante un set per infusione sottocutanea (ago di calibro 24 o 27 gauge).

*Figura 11: Set per infusione sottocutanea (24 o 27 gauge)*



Completano la gamma dei dispositivi infusionali, la possibilità di impiego di un microperforatore Spike per l'aspirazione del farmaco dallo specifico flacone e di un raccordo a Y per la somministrazione del farmaco in due diversi siti di infusione.

*Figura 12: Microperforatore spike*



Tale circostanza è particolarmente rilevante per i pazienti con elevato peso corporeo che possono avere necessità di elevati volumi di infusione per singola seduta terapeutica.

*Figura 13: Raccordo a Y per la somministrazione in 2 diversi siti di infusione*



La possibilità di dividere il volume totale di infusione in due siti permette difatti di somministrare la metà del volume previsto nel singolo sito, minimizzando gli eventi avversi e la sensazione generale di discomfort pur mantenendo flussi adeguati e conseguentemente tempistiche ridotte.

#### **4.6 Protocollo di istruzione del paziente:**

Per le prime quattro infusioni di immunoglobuline sottocute il paziente dovrà afferire presso l'ambulatorio ove era precedentemente effettuata la terapia per via endovenosa per ricevere adeguata formazione.

In particolare, nel corso della prima infusione tutte le procedure saranno effettuate dall'infermiere che mostrerà in maniera dettagliata le modalità di esecuzione di ogni passaggio.

Nel corso della seconda infusione l'infermiere mostrerà nuovamente le procedure di preparazione del farmaco e della pompa siringa facendo eseguire al paziente le singole procedure con il suo costante ausilio.

Nel corso della terza e quarta infusione le procedure verranno svolte totalmente dal paziente sotto la supervisione costante dell'infermiere.

Nel caso in cui nel corso della quarta infusione l'infermiere riterrà che il paziente non sia pronto per effettuare le procedure autonomamente presso il proprio domicilio, si programmeranno delle ulteriori infusioni supplementari settimanali da eseguire presso la struttura settimanale.

A partire dalla quinta infusione, quando l'infermiere riterrà che il paziente sia in grado di eseguire correttamente e senza sostanziali dubbi le procedure in autonomia autorizzerà l'esecuzione dell'infusione presso il proprio domicilio.

Se dopo le prime otto infusioni, l'infermiere dovesse ritenere che il paziente non è ancora in grado di eseguire correttamente e con sicurezza tutte le procedure previste sarà necessario ridiscutere, di concerto con il Medico specialista responsabile della patologia di base, la possibilità di passare nuovamente alla somministrazione per via endovenosa.

Dopo aver formato adeguatamente il paziente, si programmerà l'effettuazione di 1 seduta terapeutica ogni 3 mesi per 1 anno (4 sedute totali) presso l'ambulatorio ospedaliero, al fine di verificare il mantenimento delle competenze e correggere eventuali errori procedurali.

## **5. Discussione**

La terapia domiciliare con SCIg è emersa da almeno 20 anni come una valida alternativa alla somministrazione ospedaliera di immunoglobuline, specialmente per i pazienti affetti da immunodeficienze primarie e secondarie. La revisione della letteratura evidenzia diversi aspetti positivi legati a questa modalità terapeutica, tra cui la maggiore autonomia per i pazienti, una significativa riduzione dei costi per il sistema sanitario e il miglioramento della qualità della vita. Tuttavia, i risultati indicano anche alcune criticità che richiedono attenzione, in particolare e la necessità di un'adeguata formazione del personale infermieristico per garantire una gestione sicura e appropriata della terapia<sup>9-11</sup>.

### **5.1 Autonomia del paziente e miglioramento della qualità della vita**

Dall'analisi dei dati di letteratura emerge chiaramente che la terapia domiciliare con SCIg consente ai pazienti di assumere un ruolo più attivo nella gestione della propria malattia, riducendo la necessità di recarsi frequentemente in ospedale per le infusioni. Questo aspetto è particolarmente importante per i pazienti con patologie croniche che necessitano di trattamenti a lungo termine. I pazienti che possono gestire la terapia in autonomia riportano una maggiore soddisfazione, una migliore qualità della vita e una riduzione dello stress associato alla malattia<sup>12-15</sup>.

### **5.2 Riduzione dei costi per il sistema sanitario**

Dal punto di vista delle strutture sanitarie, la terapia domiciliare rappresenta un'opportunità per ridurre significativamente i costi associati al ricovero e alla gestione ospedaliera delle infusioni di immunoglobuline. La diminuzione delle ospedalizzazioni non solo contribuisce a liberare risorse, ma permette anche una migliore allocazione del personale sanitario, che può concentrarsi su pazienti che richiedono una gestione esclusiva in ambiente ospedaliero.

Il progetto di attivazione dell'infusione di SCIg per i pazienti afferenti all'Azienda Sanitaria Territoriale di Ascoli Piceno si propone di ottenere un ritorno significativo in termini di risparmi per il sistema sanitario e di miglioramento della qualità della vita per i pazienti. Si prospetta che, con un iniziale investimento in formazione del personale infermieristico e nell'acquisto di materiali necessari (pompe per infusione, siringhe, aghi, dispositivi di sicurezza, ecc.), si possano raggiungere risultati positivi sia per i costi operativi che per l'efficacia del trattamento.

### **5.3 Importanza della formazione infermieristica**

Un elemento chiave per il successo della terapia domiciliare con SCIg è l'adeguata formazione del personale infermieristico. La revisione della letteratura ha dimostrato che, in assenza di una formazione specifica, i rischi di errori nella somministrazione della terapia e di complicanze per i pazienti aumentano<sup>19-21</sup>. Gli infermieri giocano un ruolo cruciale nella gestione della terapia domiciliare, non solo addestrando i pazienti e i loro familiari alla somministrazione delle immunoglobuline, ma anche monitorando regolarmente lo stato di salute dei pazienti e intervenendo in caso di complicanze. La formazione continua del personale risulta quindi indispensabile per garantire un'alta qualità assistenziale e la sicurezza della terapia.

#### **5.4 Rischi legati alle infezioni da batteri multiresistenti**

Uno degli aspetti critici delle terapie continuative somministrate in ambiente ospedaliero, prevalentemente a pazienti fragili, è il rischio di infezioni da batteri con Multi-Drug Resistance (MDR)<sup>29</sup>. La terapia domiciliare può ridurre questo rischio minimizzando l'esposizione dei pazienti all'ambiente ospedaliero, luogo ove vige il massimo rischio di contrarre infezioni con patogeni multi-resistenti. Deve essere analogamente tenuto in considerazione che anche la terapia domiciliare presenta rischi, specialmente in assenza di monitoraggio adeguato e protocolli di igiene rigorosi. È fondamentale che i pazienti e i caregiver siano istruiti non solo sulla corretta somministrazione della terapia, ma anche su come e gestire eventuali eventi avversi.

#### **5.5 Possibili limitazioni**

Nonostante i numerosi vantaggi emersi dalla revisione della letteratura, va sottolineato che l'analisi presentata in questa tesi ha analizzato dati relativi a studi clinici effettuati in differenti contesti e setting assistenziali, talvolta facenti riferimento ad altri stati europei o extra-europei. Al contrario, non sono ancora disponibili dati clinici, bioumorali e di qualità di vita, relativi ai contesti territoriali ove si vuole implementare l'impiego della terapia sostitutiva con immunoglobuline sottocute. Inoltre, al fine di rendere operativo il progetto di inizio dello switch terapeutico da immunoglobuline endovena ad immunoglobuline per via sottocutanea sarà necessario individuare la modalità di acquisizione dei materiali necessari per l'infusione (pompe di infusione, consumabili quali aghi e deflussori, etc), effettuare una dettagliata analisi dei costi, ed eventualmente definire il contributo e gli oneri delle differenti aziende farmaceutiche che forniscono il farmaco.

Altro aspetto imprescindibile, è la definizione dei professionisti sanitari incaricati della formazione del personale infermieristico che dovrà a sua volta farsi carico del training dei pazienti e della loro periodica supervisione.

Sarà quindi necessarie individuare e reclutare personale sia medico sia infermieristico che abbia già sviluppato competenze ed esperienza nella prescrizione e gestione della terapia con immunoglobuline sottocute.

#### **5.6 Prospettive future**

Alla luce dell'analisi dei dati di letteratura, si ritiene necessario avvalorare le considerazioni oggetto di questa tesi, basate su valutazioni teoretiche, mediante il disegno e la realizzazione di uno studio prospettico che analizzi indicatori clinici e biochimici di efficacia (ad es. livelli sierici di immunoglobuline, numero e frequenze delle infezioni batteriche minori e maggiori, consumo di antibiotici), di sicurezza (eventi avversi locali e/o sistemici), di qualità di vita (questionari validati come ad esempio SF-36) nei pazienti che ricevono terapia sostitutiva con immunoglobuline sottocute afferenti presso l'AST di Ascoli Piceno.

Tale approccio consentirebbe di far emergere criticità gestionali non considerate in fase analitica e correggere le modalità operativa al fine di massimizzare la soddisfazione e la prognosi generale del paziente.

Per quanto attiene invece le Strutture sanitarie, si auspica che possano investire maggiormente nella formazione del personale e nell'implementazione di protocolli standardizzati per la terapia domiciliare.

## **6. Conclusioni**

Le immunodeficienze primitive e secondarie dell'immunità umorale (ovvero i deficit di produzioni anticorpale) sono condizioni estremamente eterogenee e complesse, che richiedono frequentemente svariati accessi ospedalieri, ricoveri, limitazioni della qualità di vita e talvolta del funzionamento sociale del paziente.

In quest'ottica la possibilità di effettuare terapia continuativa in ambiente domiciliare rappresenta una significativa implementazione della qualità di vita ed una riduzione del peso psicologico della patologia nella quotidianità dei pazienti.

Inoltre, la riduzione degli accessi ospedalieri comporterebbe con ogni probabilità una riduzione del rischio di contrarre infezioni con patogeni multi-resistenti a terapia antibiotica. Quest'ultima circostanza è di particolare importanza per pazienti con deficit del sistema immunitario, ove le infezioni rappresentano una delle principali causa di morbidità e mortalità.

Appare pertanto imprescindibile che le Aziende Sanitarie ove tali pazienti afferiscono facciano tutto quanto necessario per rendere fruibile la possibilità terapeutica di effettuare la terapia sostitutiva con SCIg in ambiente domiciliare.

Nella realizzazione di tale progetto appare centrale la figura dell'infermiere che mediante la formazione del paziente può rendere la suddetta opzione terapeutica effettivamente realizzabile.

## 7. Bibliografia

- 1) Immunoglobulin replacement therapy for primary immunodeficiencies. Peter JG, Chapel H. *Imunotherapy* 2014;6(7):853-69. doi: 10.2217/imt.14.54.
- 2) Why I use subcutaneous immunoglobulin (SCIG). Shapiro RS. *J Clin Immunol.* 2013 Jan;33 Suppl 2:S95-8. doi: 10.1007/s10875-012-9853-2.
- 3) The generation of antibody-secreting plasma cells. Nutt SL, Hodgkin PD, Tarlinton DM et al. *Nat Rev Immunol.* 2015 Mar;15(3):160-71. doi: 10.1038/nri3795
- 4) Structure and function of immunoglobulins. Schroeder HW Jr, Cavacini L. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Feb;125(2 Suppl 2):S41-52. doi: 10.1016/j.jaci.2009.09.046.
- 5) Structure and Dynamics of Immunoglobulin G Glycoproteins. Yagi H, Yanaka S, Kato K. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1104:219-235. doi: 10.1007/978-981-13-2158-0\_11.
- 6) Dynamic Aspects of the Immunoglobulin Structure. Nezlín R. *Immunol Invest.* 2019 Nov;48(8):771-780. doi: 10.1080/08820139.2019.1597110.
- 7) IgG-effector functions: "the good, the bad and the ugly". Kapur R, Einarsdóttir HK, Vidarsson G. *Immunol Lett.* 2014 Aug;160(2):139-44. doi: 10.1016/j.imlet.2014.01.015.
- 8) Immunoglobulin therapy for immunodeficiency. Wilson BE, Freeman CM. *Allergy Asthma Proc.* 2024 Sep 1;45(5):364-370. doi: 10.2500/aap.2024.45.240053.
- 9) Immunoglobulin replacement therapy: a twenty-year review and current update. Saeedian M, Randhawa I. *Int Arch Allergy Immunol.* 2014;164(2):151-66. doi: 10.1159/000363445.
- 10) Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, Chinen J, Chinn IK, Dorsey M, El-Gamal Y, Harville

TO, Hossny E, Mazer B, Nelson R, Secord E, Jordan SC, Stiehm ER, Vo AA, Ballow M. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Mar;139(3S):S1-S46. doi: 10.1016/j.jaci.2016.09.023.

11) Personalized Therapy: Immunoglobulin Replacement for Antibody Deficiency. Wasserman RL. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2019 Feb;39(1):95-111. doi: 10.1016/j.iac.2018.08.001.

12) Immunoglobulin replacement therapy in primary and secondary antibody deficiency: The correct clinical approach. Pecoraro A, Crescenzi L, Granata F et al. *Int Immunopharmacol*. 2017 Nov;52:136-142. doi: 10.1016/j.intimp.2017.09.005.

13) Immunoglobulin Replacement Therapy for Primary Immunodeficiency. Sriaroon P, Ballow M. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015 Nov;35(4):713-30. doi: 10.1016/j.iac.2015.07.006.

14) When to initiate immunoglobulin replacement therapy (IGRT) in antibody deficiency: a practical approach. Jolles S, Chapel H, Litzman J. *Clin Exp Immunol*. 2017 Jun;188(3):333-341. doi: 10.1111/cei.12915.

15) Intravenous and subcutaneous immunoglobulin G replacement therapy. Bonilla FA. *Allergy Asthma Proc*. 2016 Nov;37(6):426-431. doi: 10.2500/aap.2016.37.3987.

16) Immunoglobulin replacement therapy in chronic lymphocytic leukaemia patients with hypogammaglobulinaemia and infection. Keegan A, Dennington PM, Dhondy N, Mulligan SP. *Eur J Haematol*. 2022 Jun;108(6):460-468. doi: 10.1111/ejh.13754.

17) Hyaluronidase facilitated subcutaneous immunoglobulin in primary immunodeficiency. Jolles S. *Immunotargets Ther*. 2013 Sep 18;2:125-33. doi: 10.2147/ITT.S31136.

18) Current treatment options with immunoglobulin G for the individualization of care in patients with primary immunodeficiency disease. Jolles S, et al. *Clin Exp Immunol*. 2015. PMID: 25384609

19) Individualizing Therapy in CIDP: A Mini-Review Comparing the Pharmacokinetics of Ig With SCIG and IVIg. Beydoun SR, Sharma KR, Bassam BA et al. *Front Neurol*. 2021 Mar 8;12:638816. doi: 10.3389/fneur.2021.638816.

20) Impact of IVIG vs. SCIG on IgG trough level and infection incidence in primary immunodeficiency diseases: A systematic review and meta-analysis of clinical studies. Shrestha P, Karmacharya P, Wang Z et al. *World Allergy Organ J*. 2019 Oct 9;12(10):100068. doi: 10.1016/j.waojou.2019.100068.

21) Differentiating characteristics and evaluating intravenous and subcutaneous immunoglobulin. Ness S. *Am J Manag Care*. 2019 Jun;25(6 Suppl):S98-S104.

22) Impact of subcutaneous immunoglobulin on quality of life in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy previously treated with intravenous immunoglobulin. Vu T, Anthony N, Alsina R et al. *Muscle Nerve*. 2021 Sep;64(3):351-357. doi: 10.1002/mus.27345.

23) Efficacy and quality of life assessment in the use of subcutaneous immunoglobulin treatment for children with primary immunodeficiency disorder. Sarı G, Güven Bilgin B, Yılmaz E et al. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2021 Jul;53(4):177-184. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.179.

24) Improved quality of life, immunoglobulin G levels, and infection rates in patients with primary immunodeficiency diseases during self-treatment with subcutaneous immunoglobulin G. Berger M, Murphy E, Riley P, Bergman GE; VIRTUE Trial Investigators. *South Med J*. 2010 Sep;103(9):856-63. doi: 10.1097/SMJ.0b013e3181eba6ea.

25) Facilitated Subcutaneous Immunoglobulin Treatment Increases the Quality of Life and Decreases the Number of Infections and Hospitalizations in Children with Primary Immunodeficiencies. Erbaş Açıcı N, Topyildiz E et al. *Int Arch Allergy Immunol*. 2024;185(4):382-391. doi: 10.1159/000534900.

26) Subcutaneous immunoglobulin for maintenance treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (PATH): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. van Schaik IN, Bril V, van Geloven N, et al; PATH study group. *Lancet Neurol*. 2018 Jan;17(1):35-46. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30378-2.

27) Rapid Push vs Pump-Infused Subcutaneous Immunoglobulin Treatment: a Randomized Crossover Study of Quality of Life in Primary Immunodeficiency Patients. Bienvenu B, Cozon G, Mataix Y et al. J Clin Immunol 2018 May;38(4):503-512. doi: 10.1007/s10875-018-0507-x

28) Quality of life and health-care resource utilization among children with primary immunodeficiency receiving home treatment with subcutaneous human immunoglobulin. Fasth A, Nyström J. J Clin Immunol. 2008 Jul;28(4):370-8. doi: 10.1007/s10875-008-9180-9. Epub 2008 Feb 7.

29) Prevention and control of hospital-acquired infections with multidrug-resistant organism: A review. Ji B, Ye W. Medicine (Baltimore). 2024 Jan 26;103(4):e37018. doi: 10.1097/MD.00000000000037018.

## **8 Sitografia**

a) <https://www.aifa.gov.it/-/documento-indirizzo-aifa-cns-uso-immunoglobuline-umane-condizioni-carezza>

b) [https://ipopi.org/wp-content/uploads/2017/07/WEB\\_IPOPI\\_oneSize.pdf](https://ipopi.org/wp-content/uploads/2017/07/WEB_IPOPI_oneSize.pdf)

c) <https://www.canespa.it/pompe-infusionali.html>

## **Ringraziamenti**

*Al Dott. Antonio Pecoraro,  
un sentito ringraziamento per il contributo fondamentale nello sviluppo di questa tesi.  
Senza l'impegno e la dedizione da lei dimostrati, non sarebbe stato possibile portare a  
termine questo lavoro. La ringrazio per la sua costante disponibilità, per i preziosi  
consigli e per la guida paziente.*