

L'USO DELLE IMMUNOGLOBULINE IN TERAPIA INTENSIVA

Dott. Paolo Carlier
SIT Az. Osp. San Martino
Genova

Vi sono indicazioni specifiche all' uso delle Ig
in terapia intensiva?

Quale è attualmente l' orientamento
della letteratura scientifica nel
trattamento con IVIg di patologie di
pertinenza dei reparti di rianimazione?

IVIg in terapia intensiva

- IVIG
- **IVIGMA**
- IMMUNOGLOBULINE SPECIFICHE

IVIg in terapia intensiva

- SEPSI SEVERA
- SHOCK SETTICO
- PROFILASSI INFEZIONI SEVERE
- PATOLOGIE SPECIFICHE: SARS, AUTO IMMUNI, NEUROLOGICHE...

Uso delle IVIg nei pazienti con sepsi severa e shock settico

- German Sepsis Society: studio randomizzato prospettico su 653 pazienti. Theor Surg 1993;8:61-83

Uso dell IVIg nei pazienti con sepsi severa e shock settico

- Metanalisi riportata nel Cochrane Library , issue 2. Oxford: Update software 2001, 2002, 2003; su 413 pazienti.
- **Riduzione della mortalità del 40%**
- Metanalisi basata su trials "small"

Trattamento con IVIg particolari sottogruppi di pz. affetti da sepsi

- Sepsi post-operatoria con uno score > 17
- Pazienti con shock settico ed endotossinemia
- Pz. con streptococcal toxic shock syndrome
- Shock settico da meningococco

IVIg nel trattamento di sottogruppi di pz. affetti da sepsi

Pazienti	n	IG	Mort Con	Mort IVIg	P value	SD	Reference
Post sepsis score >17	113	IgG	64%	33%	<0.005	p	Dominioni 1996
Endotossiemia e shock settico	55	IgGMA	32%	4%	0,0063	p	Schedel 1991
Streptococcal Toxic shock syndrome	53	IgG	67%	34%	0,009	s	Kaul 1999
Streptococcal Toxic shock syndrome	21	IgG	36%	10%	0,3	p	Darenberg 2003
Sepsi meningococcica	32	IgGMA	71%	27%	0,019	s	Thompson 1989

Profilassi delle infezioni severe in unità di terapia intensiva

Studio	Pazienti	IVIg	Profilassi Terapia	Risultato
Duswald1980	150 chirurgici	IgG	P	↓ Inf locali
Glinz 1986	150 politrama	IgG	P	↓ polmoni
Just 1986	150 ICU	IgGMA	T	↓ dur ventil
Kress 1999	40 Cardioch	IgGMA	P	↓ ricov ICU
Cafiori 1992	80 chirurgici	IgG	P	↓ Infezioni
Douzinas 1999	38 politrauma	IgG	P	↓ Infezioni
IICSG	352 post chir	IgG	P	↓ Infezioni

IVIG E SARS

	Paz 45	IVIG - IVMP	Altre terapie
Femmine	22	7	15
Maschi	23	8	15
Età	50	51	49
ApacheII score	19,4	17,3	20,4
Ventilazione meccanica	38	13	25

Annals of Internal Medicine 2007

- Meta-analysis: Intravenous Immunoglobulin in Critically Ill Adult Patients with Sepsis

Meta-analysis IVIG in critically III Adult Patients with Sepsis

- 4096 citazioni analizzate
- 33 citazioni considerate eleggibili
- 13 escluse (randomizzazione inadeguata, uso di monoclonali....)
- 20 trials considerati valutabili
(2621 paz)

Table 1. Baseline Characteristics of Patients, Minimal Inclusion Criteria, and Intravenous Immunoglobulin Regimen*

Author, Year (Reference)	Patients, n	Mean Age (SD), y		Inclusion Criteria	Reported Severity of Illness Measures		Treatment Regimens	Total Dose, g/kg of body weight	Duration of Therapy
		IVIG Group	Control Group		IVIG Group	Control Group			
Lindquist et al., 1981 (17)	67	48.3	39.2	Sepsis secondary to septicemia (Svanbom criteria) (reference 37)	NR	NR	Gamma-Venin (ZLB Behring, King of Prussia, Pennsylvania) (days 0–2, 0.15 g/kg; then every wk as needed) vs. no intervention	0.45	3 (+ as needed)
Just et al., 1986 (18)	104	40.2 (18.5)	40.2 (18.6)	Sepsis mainly after surgery or trauma (Center for Disease Control criteria) (reference 38)	NR	NR	Firma (Biotest Pharma, Frankfurt, Germany) (5 g every 12 h for 4 doses) vs. no intervention	0.30†	2
Jesdinsky et al., 1987 (19)	288	53.8 (17.5)	55.1 (19.0)	Sepsis from abdominal infections	NR	NR	Immunoglobulin 7S (Armour Pharma, Eschwege, Germany) (day 0, 10/g; days 1 to 4, 20.5 g) vs. no intervention	1.35†	5
Spannbrucker, 1987 (20), and Vogel et al., 1988 (21)	50	50.8 (15.5)	54.5 (12.0)	Septic shock	NR	NR	Pentaglobin (Biotest Pharma, Germany) (days 0 to 2, 0.15 g/kg) vs. no intervention	0.45	3
De Simone et al., 1988 (22)	24	45 (4)	34 (5)	Severe sepsis	NR	NR	Sandoglobulin (Sandoz Pharmaceutical, Milan, Italy) (day 1, 0.4 g/kg; day 2, 0.2 g/kg; day 7, 0.4 g/kg [as needed]) vs. no intervention	0.60	2 (+ as needed)
Grundmann and Hornung, 1988 (23)	46	46.9	52.8	Sepsis from gram-negative bacteriemia with positive endotoxin (sepsis score ≥ 12)	Mean sepsis score 17.0 (SD, 4.0)	Mean sepsis score 18.9 (SD, 4.8)	Intraglobin F (Biotest Pharma, Frankfurt, Germany) (days 0 and 1, 0.25 g/kg) vs. no intervention	0.50	2
Wesoly et al., 1990 (24)	35	44.7 (19)	54.8 (17)	Sepsis after surgery (sepsis score ≥ 12)	Mean sepsis score 14.8 (SD, 2.5)	Mean sepsis score 16.3 (SD, 3.6)	Pentaglobin (Biotest Pharma, Germany) (days 0–2, 0.25 g/kg) vs. no intervention	0.75	3
Burns et al., 1991 (25)	38	61.5	59.8	Sepsis and thrombocytopenia	NR	NR	Sandoglobulin (Sandoz Pharmaceutical, Milan, Italy) (days 0–2, 0.4 g/kg) vs. albumin	1.2	3
Dominioni et al., 1991 (26)‡	62	67 (10)	68 (12)	Severe sepsis after surgery or trauma (sepsis score ≥ 20)	Mean sepsis score, 24 (SD, 4); mean APACHE II score, 17 (SD, 5)	Mean sepsis score, 24 (SD, 3); mean APACHE II score, 18 (SD, 5)	Sandoglobulin (Sandoz Pharmaceutical, Basel, Switzerland) (days 0 and 1, 0.4 g/kg, day 5; 0.2 g/kg) vs. human albumin in 5% dextrose in water	1	2 + 1§

Continued on following

Table 2. Characteristics of the Methodological Quality of Included Trials*

Author, Year (Reference)	Type of Publication	Jadad Score†	Randomization	Blinding	Attrition Information	Follow-up Period	Industry-Funded	Intention-to-Treat	Patients Analyzed, %
Lindquist et al., 1981 (17)	Article	3	2	0	1	NR	Yes	NR	92
Just et al., 1986 (18)	Article	1	1	0	0	ICU discharge	NR	NR	NR
Jesdinsky et al., 1987 (19)	Article	2	1	0	1	NA	Yes	Yes	100
Spannbrucker, 1987 (20) et al., and Vogel et al., (21) 1988	Abstract and book chapter	1	1	0	0	NA	NR	Yes	NR
De Simone et al., 1988 (22)	Article	1	1	0	0	9 d	NR	Yes	100
Grundmann and Hornung, 1988 (23)	Article	2	1	0	1	ICU discharge	NR	Yes	100
Wesoly et al., 1990 (24)	Article	1	1	0	0	ICU discharge	NR	Yes	100
Burns et al., 1991 (25)	Article	5	2	2	1	9 d	Yes	Yes	100
Dominioni et al., 1991 (26)	Article	3	1	1	1	28 d	Yes	Yes	100
Schedel et al., 1991 (27)	Article	3	2	0	1	6 wk	Yes	NR	80
Behre et al., 1995 (28)	Article	1	1	0	0	28 d	NR	NR	100
Dominioni et al., 1996 (29)	Article	3	1	1	1	Hospital discharge	NR	Yes	100
Werdan et al., 1997 (10)	Abstract	5‡	2‡	2‡	1‡	28 d‡	Yes‡	Yes‡	95
Yakut et al., 1998 (30)	Article	3	1	1	1	NR	NR	Yes	100
Masaoka et al., 2000 (31)	Article	3	2	0	1	7 d	NR	Yes	95
Tugrul et al., 2002 (32)	Article	3	2	0	1	28 d	NR	Yes	100
Karatzas et al., 2002 (33)	Letter	2	2	0	0	28 d	NR	Yes	NR
Darenberg et al., 2003 (34)	Article	5	2	2	1	28 d	Yes	Yes	100
Rodríguez et al., 2005 (35)	Article	5	2	2	1	ICU discharge	Yes	Yes	100
Hentrich et al., 2006 (36)	Article	3	2	0	1	28 d	Yes	Yes	98

Figure 2. Difference in the number of deaths between patients who received intravenous immunoglobulin (IVIG) and those who received placebo or no intervention.

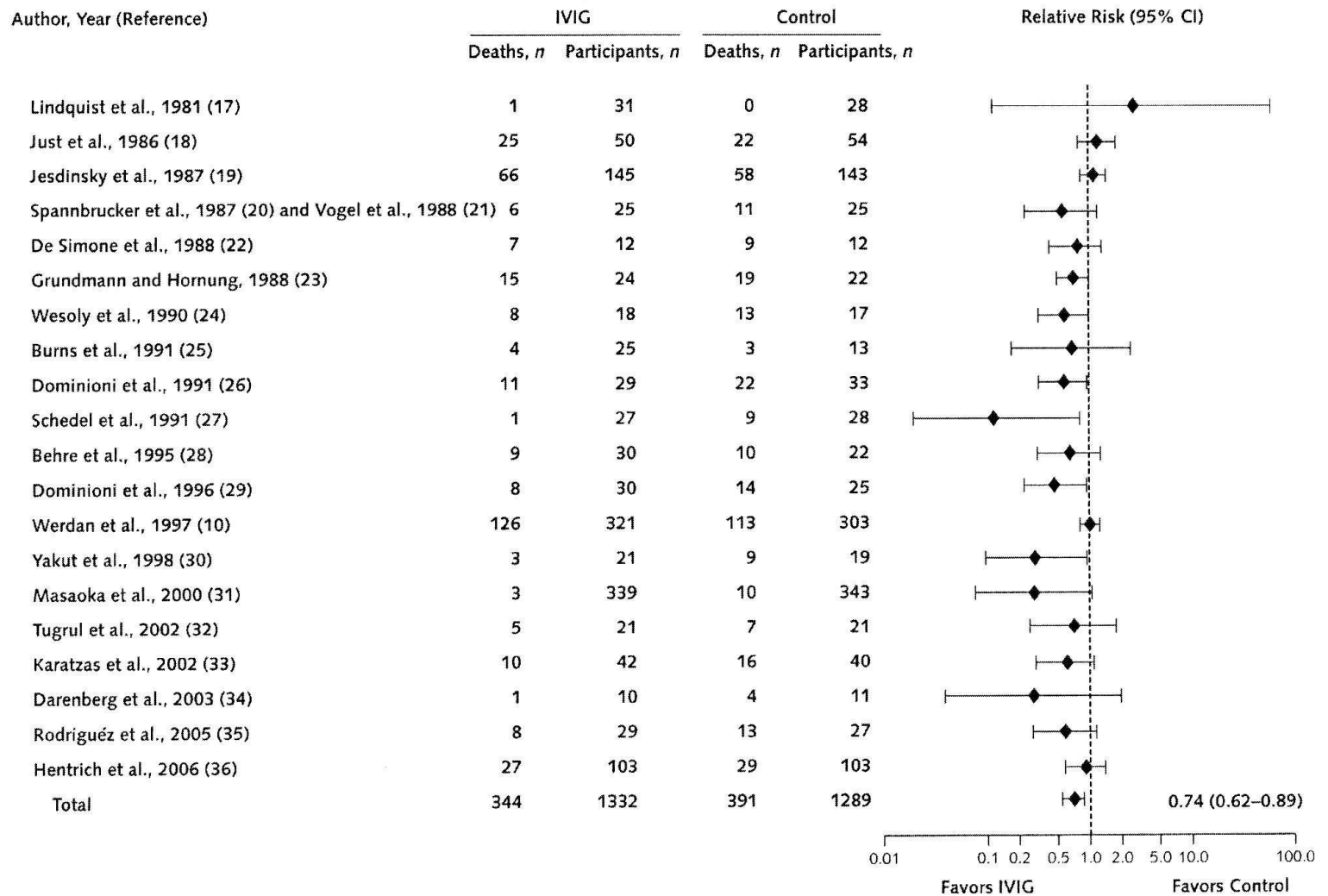
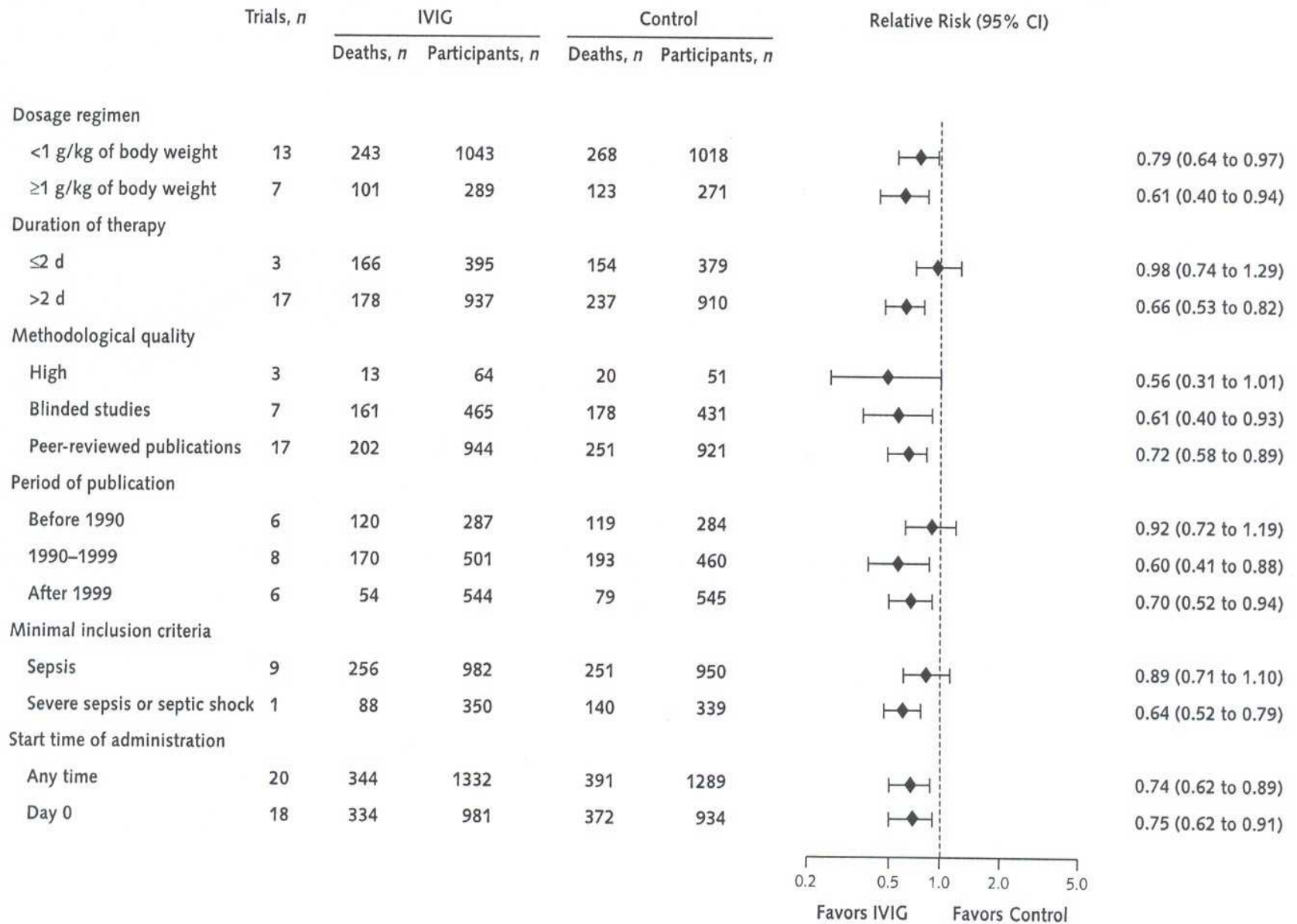


Figure 3. Death according to treatment regimen, severity of disease, or methodological quality.



CONCLUSIONI I

- E' stato osservato un miglioramento della sopravvivenza (26%) nei 20 trials condotti su 2621 pazienti
- Il maggior effetto si è riscontrato nei pazienti più gravi e trattati per più giorni.

CONCLUSIONI II

- USO IN PATOLOGIE SPECIFICHE
- LINEE GUIDA
- UTILIZZO NELLO SHOCK SETTICO E SEPSI GRAVI

Argomenti in discussione

- Valutazione del reale beneficio (Bias)
- IVIG o IVGMA
- Studio randomizzati prospettici in categorie di pazienti selezionate

Grazie dell' attenzione

