

GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

MONITORAGGIO

IMMUNOGLOBULINE INTRAVENOSE E MENINGITE ASETTICA

Nel primo semestre del 2009 sono state segnalati al GIF 3 casi di meningite asettica occorsi dopo somministrazione di immunoglobuline intravenose (IVIG). Altre tre segnalazioni sono presenti nella banca dati una dalla Lombardia nel 2007 e due dal Veneto rispettivamente nel 1997 e 1998. Le segnalazioni del 2009 provengono tutte dalla Toscana e riportano sintomi di possibile meningite asettica dopo pochi giorni di somministrazione di immunoglobuline per miastenia grave in pazienti di età compresa fra i 44 e i 56 anni. In due casi su tre il farmaco è stato sospeso, si è avuto un miglioramento e successivamente alla ripresa del farmaco sono ricomparsi gli stessi sintomi.

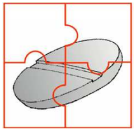
IVIG sono un derivato dal plasma ottenuto da donatori multipli contenente più del 95% di IgG insieme a tracce di IgA, IgM, citochine, complemento solubile e molecole HLA. Vengono impiegate per il trattamento di un ampio spettro di malattie associate a ridotti o alterati livelli di immunoglobuline, quali ipergammaglobulinemia, gravi immunodeficienze, leucemia linfatica cronica, porpora trombocitopenica idiopatica (ITP), malattia di Kawasaki, sindrome di Guillain-Barré e numerose altre patologie neurologiche immunomediate. L'attività di IVIG si esplica attraverso complessi effetti immunomodulatori, tra cui modulazione dei recettori Fc sui linfociti B e sui macrofagi, interferenza con l'attivazione del complemento e soppressione della formazione di autoanticorpi, citochine, chemochine e metalloproteinasi.

Nell'ultima decade l'uso mondiale di IVIG è più che raddoppiato, in parte a causa di un aumentato uso per indicazioni off-label.

La reazione avversa segnalata risulta ampiamente documentata sia nella scheda tecnica del farmaco che in letteratura. I primi casi di meningite asettica (MA) associati al trattamento con IVIG sono stati descritti in due bambini affetti da ITP alla fine degli '90 [1,2]. Successivamente numerosi altri casi occorsi dopo l'uso di differenti preparazioni commerciali di IVIG sono stati pubblicati, tra cui una revisione di 22 casi di MA segnalati alla Food and Drug Administration prima del 1994 [3].

Questa reazione avversa risulta caratterizzata da cefalea, febbre, fotofobia, rigidità nucale, movimenti oculari dolorosi, nausea, e vomito ed è insorta tra 1 ora e 7 giorni dopo l'infusione. L'analisi del fluido cerebrospinale ha rivelato pleocitosi di neutrofili, proteine mediamente elevate e ridotti livelli di glucosio in assenza di batteri. Non si sono verificati casi fatali. Tutti i pazienti si sono ristabiliti, la maggioranza dei quali entro 5 giorni dall'esordio dei primi sintomi, sebbene in alcuni casi sia stato necessario un trattamento a breve termine a base di corticosteroidi.

Secondo i dati presenti in letteratura la frequenza di MA dopo infusione di IVIG è da correlarsi alla dose somministrata.



GIF

Gruppo Interregionale di Farmacovigilanza

In uno studio effettuato su 54 pazienti in terapia con IVIG 2 g/kg per varie patologie neuromuscolari, sono stati osservati 6 casi (11%) di MA entro 24 ore dall'inizio del trattamento [4].

In trial randomizzato [5] che ha valutato l'efficacia di IVIG in pazienti affetti da sindrome di Guillain-Barré non è stato osservato nessun caso di MA in 258 soggetti che hanno ricevuto una dose di 0,4 g/kg per 5 giorni.

Un caso di MA si è verificato su 84 trattamenti per un totale di 341 infusioni di IVIG effettuate con un dosaggio medio di 0,41g/kg in 59 pazienti affetti da varie patologie neurologiche autoimmunitarie [6].

Una storia di emicrania è stata individuata come il principale fattore di rischio per la genesi di questa reazione avversa [4].

Non è stato chiarito il meccanismo alla base della MA indotta da IVIG, ma sembra riconducibile ad una reazione di tipo allergico indotta dall'ingresso massivo di immunoglobuline allogeniche nel compartimento intratecale. In seguito all'attraversamento della barriera ematoencefalica, si verificherebbe un rilascio di citochine con una attivazione transitoria dei linfociti T seguita da una risposta di tipo infiammatorio, come conferma la pleocitosi presente [7].

Bibliografia

1. Administration of immune globulin associated with aseptic meningitis. Kato E, Shindo S, Eto Y, Hashimoto N, Yamamoto M, Sakata Y, et al. JAMA. 1988;259:3269-70.
2. Intravenous immune globulin and acute aseptic meningitis. Casteels-Van Daele M, Wijndaele L, Hanninck K, Gillis P. N Engl J Med. 1990;323:614-5.
3. Aseptic meningitis and intravenous immunoglobulin therapy. Scribner CL, Kapit RM, Phillips ET, Rickles NM. Ann Intern Med. 1994;121:305-306.
4. Aseptic meningitis associated with high dose intravenous immunoglobulin therapy: frequency and risk factors. Sekul EA, Cupler EJ, Dalakas MC. Ann Intern Med 1994;121:259-62.
5. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. Lancet. 1997;349(9047):225-30.
6. Side effects of intravenous immunoglobulins in neurological autoimmune disorders. A prospective study. Stangel M, Kiefer R, Pette M et al. J Neurol 2003; 250: 818-21.
7. Adverse effects of intravenous immunoglobulin therapy. Nydegger UE & Sturzenegger M. Drug Saf 1999; 21(3):171-185.