

# Çocuklarda Subkutan İmmünglobülin Kullanımı

Manolya ACAR\*, Ayper SOMER\*

## Çocuklarda Subkutan İmmünglobülin Kullanımı

İnsan plazma kaynaklı immünglobülinler başta primer immün yetersizlik hastalıkları olmak üzere pek çok hastalığın tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. İmmünglobülin preparatları; intravenöz (IV), subkutan (SC) ya da intramüsküler (IM) yolla verilebilir. Son yıllarda subkutan immünglobülin (SIG) uygulaması, hasta konforunun daha yüksek, maliyetinin ve yan etki insidansının daha düşük olması nedeniyle tercih edilmektedir. Bu yazıda çocuk hastalarda SIG kullanımı ile ilgili güncel bilgiler özetlenmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Subkutan immünglobülin, çocuk, tedavi

Çocuk Dergisi 2017; 17(4):146-150

## Subcutaneous Immunoglobulin Use in Children

Human plasma derived immunoglobulin products have been considered among treatment options for many of the disorders, particularly primary immune deficiencies. Immunoglobulins can be administered either intravenous (IV), subcutaneous (SC) or intramuscular (IM) route. In recent years, SCIG use has been preferred increasingly because of higher patient comfort, with decreased systemic side effects and costs. Up-to-date information regarding SCIG use in pediatric patients is being summarized in this review.

**Keywords:** Subcutaneous immunoglobulin, children, treatment

J Child 2017; 17(4):146-150

## GİRİŞ

İnsan plazma kaynaklı immünglobülin ürünleri 1952 yılından beri başta immün yetersizlikler olmak üzere çok sayıda hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır<sup>(1)</sup>. İmmünglobülin preparatları; intravenöz (IV), subkutan (SC) ya da intramüsküler (IM) yolla verilebilir. İmmünglobülin tedavisinin kullanıldığı başlıca hastalıklar Tablo 1’de özetlenmiştir<sup>(1)</sup>.

Bruton, ilk olarak agamma globülinemi tanılı bir hastada subkutan immünglobülin kullanımını denemiş, ancak sonrasında Janeway ve ark.<sup>(3)</sup> ile Gitlin<sup>(4)</sup> intramüsküler kullanımı tercih etmişlerdir. Amerika Birleşik Devletleri ve İngiltere’den sonra dünya genelinde intramüsküler kullanımı standart hâle gelmiştir<sup>(5)</sup>. Daha sonraki yıllarda intravenöz yolla daha fazla volümde ilaç uygulanabilmesi nedeniyle IV kullanım tercih edilmiştir. Bununla birlikte, son yıllarda özellikle primer immün yetersizlikli (PİY) has-

taların tedavisinde subkutan uygulanması, daha hızlı olması ve yan etki olasılığının düşük olması nedeniyle hekimler tarafından daha fazla tercih edilmeye başlanmıştır<sup>(6,7)</sup>.

İntramüsküler immünglobülin uygulamasının lokal doku hasarı, ağırlı enjeksiyon ve artmış sistemik yan etki insidansı gibi dezavantajları bulunmaktadır. Günümüzde intramuskuler immünglobülin (IMIG) uygulaması; kızamık, hepatit A ve su çiçeği gibi enfeksiyonların sekonder profilaksisinde kısa dönem koruyuculuk sağlamak için kullanılmaktadır. Subkutan ve intramüsküler yolla uygulanabilen immünglobülin preparatları intravenözlere göre daha konsantr çözeltilerdir. Bununla birlikte, Amerikan Gıda ve İlaç Sanayii (FDA) tarafından subkutan kullanım için onaylanmış %10’luk intravenöz immünglobülin (IVIG) preparatları bulunmaktadır.

Subkutan immünglobülin uygulaması çoğunlukla PİY’li hastalarda tercih edilmekle birlikte, son yıllarda özellikle kronik idiyopatik demiyelinizan polinöropati ve multifokal motor nöropati gibi nörolojik hastalıkların tedavisinde de kullanımı giderek artmaktadır<sup>(8)</sup>. İntravenöz yolun aksine subkutan immünglobülin (SIG) uygulaması ile serum IgG seviyelerinin dalgalanması önlenilmekte ve kararlı

**Alındığı tarih:** 20.11.2017

**Kabul tarihi:** 26.01.2018

\*İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı

**Yazışma adresi:** Uzm. Dr. Manolya Acar, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul

**e-posta:** manolya\_kara@yahoo.com

**Tablo 1. İmmünglobülin tedavisinin kullanıldığı başlıca hastalıklar.**

**Primer konjenital hipogammaglobulinemi**

Primer agammaglobulinemi  
Yaygın değişken immün yetersizlik  
X'e bağlı agammaglobulinemi  
Ağır kombine immün yetersizlik  
X'e bağlı hiper IgM sendromu  
IgG alt sınıf eksikliği

**Edinilmiş antikor yetersizlikleri**

Kronik lenfosit lösemi  
HIV enfeksiyonu  
Parvovirus B19 enfeksiyonu  
Allojenik kemik iliği transplantasyonu

**Otoimmün hastalıklar**

Hematolojik hastalıklar  
İdiyopatik trombositopenik purpura  
Otoimmün nötrojeni  
Otoimmün hemolitik anemi  
Trombosit alloizimmünizasyonu  
Heparin ilişkili trombositopeni  
Post-transfüzyon purpura  
Neonatal izoimmün trombositopeni  
Otoimmün von Willebrand hastalığı  
Anti faktör-VIII otoantikör varlığı

**Renal-vaskülitik hastalıklar**

Membranöz nefropati  
IgA nefropatisi  
HÜS-TTP  
Lupus nefriti  
Wegener granülomatozis  
Kawasaki hastalığı

**Nöromusküler hastalıklar**

Polimiyozit ve dermatomiyozit  
İnklüzyon cisimciği miyoziti  
Guillain-Barré sendromu  
Miyastenia Gravis

Transplantasyon öncesi HLA sensitizasyonu  
Astım

\*HIV; insan yetmezlik virusu, HÜS-TTP; hemolitik üremik sendrom, trombotik trombositopenik purpura

düzeyin korunması daha kolay sağlanabilmektedir. Beraberinde kronik hastaların sağlık kurumuna başvuru sıklığını azaltmaktadır. Bourque ve ark. (9) 2016 yılında yayınladıkları çalışmalarında, Miyastenia Gravis hastalarında SIG kullanımının hasta memnuniyeti ve klinik bulgularda iyileşme açısından etkin olduğunu belirtmişlerdir. Nörolojik hastalarda SIG uygulaması ile ilgili yürütülmüş çalışmalar, klinik olarak stabil olan hastalarda IVIG tedavisinden SIG uygulamasına yumuşak bir geçiş olması gerektiğini vurgulamaktadır (10).

İmmünglobülinlerin subkutan uygulanması 3 farklı şekilde olmaktadır. "Geleneksel (traditional)" olarak adlandırılan ilk yolla, infüzyon pompası yardımıyla haftalık infüzyon uygulanırken, "hızlı itme (rapid-

push)" yöntemi ile bir enjektör ve kelebek iğne aracılığıyla daha düşük volümlerde, günlük ya da haftada birkaç kez gibi sıklıklarla infüzyon uygulanmaktadır. Son olarak, "hiyaluronidaz aracılı SIG (hyaluronidase-facilitated subcutaneous immunoglobulin, fSIG)" yöntemi ile 3-4 haftada bir immünglobülin replasma-nı yapılabilmektedir. Bu yöntemde, immünglobülin-den önce hiyaluronidaz enjekte edilmekte, böylelikle dokudaki hiyaluronan yıkılarak, daha fazla volümde IG uygulanabilmesi sağlanmaktadır. Hiyaluronidaz aracılı SIG kullanımı Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde 18 yaş üzeri hastalar için yakın zamanda onay almıştır (11).

Primer immün yetersizlikli hastalarda immünglobülin tedavisi için subkutan yolun intravenöz yol kadar etkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (12,13). Bununla birlikte, SIG kullanımı sırasında sistemik yan etki insidansı çalışmalarda hastaların %0-3'ünde bildirilmiş olup, aynı oran IVIG için %2-6 arasında bulunmuştur (14,15). Bu durumun SIG uygulaması sonrası immünglobülin seviyelerinin dolaşıma yavaş katılması ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Haftalık SIG uygulaması ile fizyolojik seviyelere daha yakın IgG düzeyleri sağlandığından IVIG uygulamasında bir sonraki uygulamadan önce gözlenen yorgunluk, miyalji, artralji gibi "yoksunluk bulguları" çoğunlukla izlenmemektedir (16). Ek olarak damar yolu sorunu olan hastalarda SIG infüzyonları büyük avantaj sağlamaktadır.

Subkutan immünglobülin preparatlarının sağlık kurumu gerektirmeden evde uygulanabilir olması; hastanın okul ya da iş günü kaybı yaşamasının önüne geçerken, bireyin "hasta" psikolojisini iyileştirmeye de yardımcı olmaktadır. Aynı zamanda hastane ortamı ile daha az temasta bulunan immün yetersizlik hastaları nozokomiyal etkenlerden korunmuş olmaktadır.

**Subkutan immünglobülin uygulaması ve doz ayarlanması**

Subkutan yolla uygulanan immünglobülin dozu hesaplanırken, hastanın bir ayda alması gereken toplam doz hesaplanarak dörde bölünür ve haftalık uygulanır. Başlangıç için önerilen haftalık doz sıklıkla 100 mg/kg'dır ya da iki haftada bir 200 mg/kg uygulama yapılabilir (17). Subkutan uygulama, IVIG

ile kıyaslandığında IgG seviyelerinin kararlı düzeye ulaşması 6-12 haftalık bir süre gerektirmektedir. Bu nedenle ilk kez immünglobülin tedavisi alacak olan bir hastaya ilk dozun intravenöz olarak uygulanması veya planlanan haftalık SIG dozunun ilk hafta boyunca gün aşırı uygulanması önerilmektedir <sup>(18)</sup>.

İmmünglobülin preparatlarının subkutan yolla verilmesi sırasında biyoyararlanımı IVIG'e göre daha düşük (yaklaşık %67'si) bulunmuştur. Bu nedenle SIG dozunun IVIG dozunun 1.37 katı olması gerektiği belirtilmektedir <sup>(17,19)</sup>. Amerikan Gıda ve İlaç Sanayi, ABD'de SIG ürünlerine doz ayarlaması gerektiğine dair ibare koymuştur. Bununla birlikte, ABD'de pek çok hekim SIG ve IVIG uygulaması sırasında doz ayarlaması yapmamakta ve etkinliğin benzer olduğunu gösteren çalışmalar ile bu uygulama desteklenmektedir <sup>(20)</sup>. Aynı durum obez hastaların doz ayarlaması için de tartışmalıdır. Bu yüzden hastaların takipleri sırasında serum IgG düzeylerinin monitorize edilerek doz ayarlamasının bireysel olarak değerlendirilmesi önerilmektedir.

Hyaluronidaz aracılı SIG dozu IVIG ile aynıdır. Ampirik olarak uygulanan 400 mg/kg başlangıç dozundan sonra, 3-4 haftada bir 300-600 mg/kg doz olarak fSIG tedavisine devam edilebilmektedir. Yüzde 10 ve %20 konsantrasyonlu SIG preparatları için önerilen infüzyon hacmi vücut ağırlığı 40 kilogramın altında olan hastalar için 20 mL, >40 kg için ise 30 mL olarak belirlenmiştir. İnfüzyon hızı başlangıç için bölge başına 15 mL/saat (<40 kg) ila 20 mL/saat (>40 kg) olmalıdır. Tolere edildiği takdirde sırasıyla 20 mL/saat ve 30 mL/saat hızına çıkılabilir <sup>(21)</sup>.

Subkutan immünglobülin uygulaması için karın alt yüzü, uyluk üst dış yanı ile kolun arkası tercih edilmektedir. İnfüzyon öncesi bölge klorheksidin ya da alkol ile temizlenir. Çocuklarda ağrıyı azaltmak için öncesinde soğuk uygulama ya da lokal anestetik kremler tercih edilebilir. İnfüzyon için sıklıkla yumuşak setli kelebek iğneler kullanılmaktadır. Sütçocukları için 4-6 mm uzunluğunda 24-27 gauge, adolesan ve erişkinler için 1.9 cm uzunluğunda 23-25 gauge kelebek iğneler tercih edilmektedir <sup>(22)</sup>. İğne subkutan dokuya ulaşabilmek için dik bir şekilde sokularak, kanama kontrolü yapıldıktan sonra immünglobülin uygulaması yapılmalıdır. Subkutan immünglobülin

preparatları uygulama öncesi oda sıcaklığına getirilmelidir <sup>(21)</sup>.

### Tedavi monitorizasyonu

Subkutan IG uygulaması ile hedeflenen; hastanın enfeksiyonsuz olarak izlenebileceği, uygun immünglobülin seviyelerine sahip olmasıdır <sup>(23)</sup>. Bu düzey, bireyin bazal IgG seviyesi, immünglobülin uygulama yolu, IgG'nin hastadaki yarılanma ömrü gibi faktörlere bağlı değişkenlik gösterebilmekte; enfeksiyon, fizyolojik stres, renal ya da gastrointestinal kayıp gibi nedenlerle düşebilmektedir. Hastaların izlemi sırasında geçirdiği enfeksiyonlar not edilmeli ve serum IgG seviyeleri ile korelasyon varlığı incelenmelidir. Enfeksiyon kontrolü sağlanamadığı takdirde haftalık IgG dozu %10-20 oranında artırılabilir veya ayda bir ekstra doz uygulanabilir. Doz değişiminden 8-12 hafta sonra kararlı kan konsantrasyonuna ulaşılabilir.

Bazı immün yetersizlik sendromlarında hastalarda tedavi öncesi serum IgG düzeyleri normal hatta yüksek olabilir. Bu hastalarda immünglobülin doz ayarlamasında serum IgG monitorizasyonundan yararlanılmadığı için hastaların enfeksiyon anamnezlerinin iyi alınması ve enfeksiyon geçirmedikleri SIG dozuna ulaşılması hedeflenmelidir.

### Subkutan immünglobülin ilişkili yan etkiler

Subkutan immünglobülin uygulaması ile ilgili sistemik yan etkiler IVIG'e kıyasla daha enderdir. Sıklıkla, enjeksiyon uygulanan bölgede şişlik, kızarıklık, ağrı gibi lokal reaksiyonlar meydana gelmektedir. Bu bulgular sıklıkla 12-24 saatte geçmektedir. Lokal yan etki görülme sıklığı yineleyen infüzyonlar ile azalmaktadır <sup>(24)</sup>. Bununla birlikte, ateş, baş ağrısı, mide bulantısı, sırt ağrısı gibi konstitüsyonel semptomlar gözlenebilir. Markvardsen ve ark. <sup>(25)</sup> yüksek doz immünglobülin uygulanan 59 nöroloji hastasını inceledikleri çalışmalarında, SIG uygulanan grupta baş ağrısı ve mide bulantısı, IVIG grubundan daha ender bulunmuştur.

1999 yılında FDA, ABD'de IVIG preparatlarının lisansına "akut böbrek yetersizliği" riski açısından uyarı ibaresi koymuştur <sup>(26)</sup>. Bu durum özellikle öncesinde böbrek fonksiyonlarında bozukluk olan yaşlı hastalarda IVIG içerisindeki sükröz ile ilişkilendiril-

**Tablo 2. İmmünglobülin kullanımı ile ilişkili yan etkiler (7).**

<b>Hafif yan etkiler (sık, çoğunlukla akut*)</b>
İnfüzyon yerinde ağrı, şişlik, kızarıklık*
Ateş, titreme, yanaklarda kızarıklık*
Anksiyete, yorgunluk, halsizlik*
Mide bulantısı, kusma*
Hipotansiyon, hipertansiyon, taşikardi*
Hiponatremi**
Nötropeni**
Direkt Coombs pozitifliği**
<b>Orta şiddette yan etkiler (daha ender, çoğunlukla geç dönemde**)</b>
Persistan baş ağrısı**
Aseptik menenjit**
Hemolitik anemi**
Serum hastalığı/artrit**
Dermatolojik yakınmalar**
Aşı etkinliği ile etkileşim***
<b>Ciddi yan etkiler</b>
Anafilaktik/anafilaktoid reaksiyon*
Renal komplikasyonlar**
Pulmoner komplikasyonlar**
Tromboz/emboli**
Kolit**
Kan kaynaklı enfeksiyon hastalıkları***

\*Akut reaksiyon, infüzyondan başlangıcından itibaren ilk 6 saat içinde

\*\*Gecikmiş reaksiyon, infüzyondan sonraki 6 saat-1 hafta arası

\*\*\*Geç reaksiyon, infüzyondan haftalar-aylar sonra

miştir. Günümüzde SIG preparatları sükröz içermektedir ve SIG uygulaması sonrası böyle bir yan etki bildirilmemiştir (21,27).

Sistemik reaksiyonlar; tromboemboli, hemolitik anemi, aseptik menenjit ya da aşırı duyarlılık reaksiyonu gibi immünglobülinin kendisi ile ilgili olarak gelişebilmektedir. İmmünglobülin tedavisi ile bildirilmiş yan etkiler Tablo 2’de özetlenmiştir. Literatürde SIG ile ilgili sistemik yan etki oranı  $\leq 3\%$  olup, yaşamı tehdit eden anafilaktik reaksiyon bildirilmemiştir (6,7,24). İntravenöz uygulama öncesi sıklıkla antihistaminik, asetaminofen ya da sistemik steroidler ile premedikasyon gerekirken, SIG infüzyonu öncesi böyle bir uygulama gerekmemektedir (21).

### Hastaların seçimi ve yaşam kalitesi

Antikor yetersizliği nedeniyle immünglobülin tedavisi planlanan her hasta SIG uygulaması için bir aday olarak kabul edilebilir. Klinik çalışmalar, SIG’in sütçocukları, gebeler ve selektif IgA eksikliği olan hastalara güvenli bir şekilde uygulanabileceğini göstermektedir (24,28,29). Gastrointestinal sistemden IgG kaybı ön planda olan hastalar düşük dozlarda daha sık

**Tablo 3. İmmünglobülin uygulama yolu tercih edilirken dikkate alınması gerekenler (32).**

<b>SIG kullanımının uygun olabileceği durumlar</b>
Damar yolu ulaşım zorluğu
IVIG uygulaması sırasında veya sonrasında sistemik yan etki gözlenmesi
Tromboemboli ya da hemoliz riski
<b>Uygulama yolunu seçerken değerlendirilecek yaşam tarzı ya da psikolojik faktörler</b>
Hasta/aile tercihi
Sağlık merkezine uzaklık
Hasta/ailenin çalışma/okul programı
Evde hemşire hizmetinin uygunluğu
SIG uygulamasının öğrenilebilmesi
SIG uygulayabilecek bakım verenin varlığı
Evdeki sosyal çevre
Hasta/aileye güvenilirlik

uygulanan SIG tedavisinden yarar görebilirler. Hastanın ya da bakım verenin SIG uygulamasını yapamayacağı durumlarda, ciddi trombositopeni ya da cilt bütünlüğünü bozan hastalık varlığında SIG kullanılamaz. Lokal yan etkiler nedeniyle hastalar SIG tedavisinden IVIG tedavisine geçiş göstermek isteyebilir. İmmünglobülin uygulama yolu tercih edilirken dikkate alınması gereken konular Tablo 3’de özetlenmiştir.

Sonuç olarak, subkutan immünglobülin kullanımı hastalara ev ortamında tedavi olasılığı sunduğundan hastaların memnuniyetini ve yaşam kalitesini arttırmaktadır. Ülkemizde Karakoç Aydın ve ark. (30) PİY’li hastalarda SIG deneyimini paylaştıkları yazıda, hasta memnuniyetinin yüksek olduğu ve hastaların tamamının SIG ile tedaviye devam etmek istedikleri belirtilmiştir. Ayrıca maliyet analizi çalışmalarında okul ve iş gücü kaybının önlenmesi, hastane yatışının azalması nedeniyle SIG uygulamasının daha az maliyetli olduğu gösterilmiştir (31).

### KAYNAKLAR

1. **Bruton OC.** Agammaglobulinemia. *Pediatrics* 1952;9:722-8.
2. **Jolles S.** Subcutaneous and intramuscular immune globulin therapy. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).
3. **Janeway CA, Apt L, Gitlin D.** Agammaglobulinemia. *Trans Assoc Am Physicians* 1953;66:200-2.
4. **Gitlin D, Janeway CA.** Agammaglobulinemia: congenital, acquired and transient forms. *Prog Hematol* 1956;1:318-56.
5. **Hill LE, Mollison PL.** MRC working party on hypogammaglobulinemia, collection of cases and design of trial, Chap. II, Hypogammaglobulinemia in the UK. Her

- Majesty's Stationery Office: London, 1971: pp. 4-8.
6. **Berger M.** Subcutaneous administration of IgG. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008;28:779. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2008.07.002>
  7. **Stiehm ER.** Adverse effects of human immunoglobulin therapy. *Transfus Med Rev* 2013;27:171. <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2013.05.004>
  8. **Berger M.** Subcutaneous IgG in neurologic diseases. *Immunotherapy* 2014;6:71-83. <https://doi.org/10.2217/imt.13.146>
  9. **Bourque PR, Pringle CE, Cameron W, Cowan J, Chardon JW.** Subcutaneous immunoglobulin therapy in the chronic management of myasthenia gravis: A retrospective cohort study. *PLoS One* 2016;11: e0159993. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159993>
  10. **Misbah SA, Baumann A, Fazio R, Dacci P, Schmidt DS, Burton J, Sturzenegger M.** A smooth transition protocol for patients with multifocal motor neuropathy going from intravenous to subcutaneous immunoglobulin therapy: an open-label proof-of-concept study. *J Peripher Nerv Syst* 2011;16:92-7. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8027.2011.00330.x>
  11. **US Food and Drug Administration (FDA) approval:** <http://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/bloodbloodproducts/approvedproducts/licensedproductsblas/fractionatedplasmaproducts/ucm414117.htm> (Accessed on September 19, 2014).
  12. **Hagan JB, Fasano MB, Spector S, et al.** Efficacy and safety of a new 20% immunoglobulin preparation for subcutaneous administration, IgPro20, in patients with primary immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2010; 30:734. <https://doi.org/10.1007/s10875-010-9423-4>
  13. **Ochs HD, Gupta S, Kiessling P, et al.** Safety and efficacy of self-administered subcutaneous immunoglobulin in patients with primary immunodeficiency diseases. *J Clin Immunol* 2006;26:265. <https://doi.org/10.1007/s10875-006-9021-7>
  14. **Gardulf A.** Immunoglobulin treatment for primary antibody deficiencies: advantages of the subcutaneous route. *Bio Drugs* 2007;21:105. <https://doi.org/10.2165/00063030-200721020-00005>
  15. **Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, et al.** Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:S525. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.01.015>
  16. **Bonilla FA.** Pharmacokinetics of immunoglobulin administered via intravenous or subcutaneous routes. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008;28:803. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2008.06.006>
  17. **Berger M, Rojavin M, Kiessling P, Zenker O.** Pharmacokinetics of subcutaneous immunoglobulin and their use in dosing of replacement therapy in patients with primary immunodeficiencies. *Clin Immunol* 2011;139:133. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2011.01.006>
  18. **Waniewski J, Gardulf A, Hammarström L.** Bioavailability of gamma-globulin after subcutaneous infusions in patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 1994;14:90. <https://doi.org/10.1007/BF01541341>
  19. **Berger M, Rojavin M, Kiessling P, Zenker O.** Pharmacokinetics of subcutaneous immunoglobulin and their use in dosing of replacement therapy in patients with primary immunodeficiencies. *Clin Immunol* 2011;139:133. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2011.01.006>
  20. **Huang F, Feuille E, Cunningham-Rundles C.** Home care use of intravenous and subcutaneous immunoglobulin for primary immunodeficiency in the United States. *J Clin Immunol* 2013;33:49. <https://doi.org/10.1007/s10875-012-9776-y>
  21. **Kobrynski L.** Subcutaneous immunoglobulin therapy: a new option for patients with primary immunodeficiency diseases. *Biologics* 2012;6:277-87. <https://doi.org/10.2147/BTT.S25188>
  22. **Jolles S, Orange JS, Gardulf A, et al.** Current treatment options with immunoglobulin G for the individualization of care in patients with primary immunodeficiency disease. *Clin Exp Immunol* 2015;179:146. <https://doi.org/10.1111/cei.12485>
  23. **Bonagura VR, Marchlewski R, Cox A, Rosenthal DW.** Biologic IgG level in primary immunodeficiency disease: the IgG level that protects against recurrent infection. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:210. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.04.044>
  24. **Gardulf A, Nicolay U, Asensio O, et al.** Rapid subcutaneous IgG replacement therapy is effective and safe in children and adults with primary immunodeficiencies - a prospective, multi-national study. *J Clin Immunol* 2006;26:177. <https://doi.org/10.1007/s10875-006-9002-x>
  25. **Markvardsen LH, Christiansen I, Andersen H, Jakobsen J.** Headache and nausea after treatment with high-dose subcutaneous versus intravenous immunoglobulin. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2015;117:409-12. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12428>
  26. **Epstein JS, Zoon KC.** Dear doctor letter - important drug warning: immune globulin intravenous (human). FDA Med Watch. US Food and Drug Administration; 1998.
  27. **Pierce LR, Jain N.** Risks associated with the use of intravenous immunoglobulin. *Transfusion Med Rev* 2003;17:241-51. [https://doi.org/10.1016/S0887-7963\(03\)00038-5](https://doi.org/10.1016/S0887-7963(03)00038-5)
  28. **Fasth A, Nystrom J.** Safety and efficacy of subcutaneous human immunoglobulin in children with primary immunodeficiency. *Acta Paediatrica* 2007;96:1474-8. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2007.00485.x>
  29. **Sundin U, Nava S, Hammarstrom L.** Induction of unresponsiveness against IgA in IgA-deficient patients on subcutaneous immunoglobulin infusion therapy. *Clin Exp Immunol* 1998;112:341-6. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.1998.00571.x>
  30. **Karakoç Aydın E, Kiykim A, Baris S, Özen A, Barlan I.** Use of subcutaneous immunoglobulin in primary immune deficiencies. *Turk Pediatri Ars* 2016;51:8-14. <https://doi.org/10.5152/TurkPediatriArs.2016.3058>
  31. **Abolhassani H, Sadaghiani MS, Aghamohammadi A, Ochs HD, Rezaei N.** Home-based subcutaneous immunoglobulin versus hospital-based intravenous immunoglobulin in treatment of primary antibody deficiencies: systematic review and meta-analysis. *J Clin Immunol* 2012;32:1180-92. <https://doi.org/10.1007/s10875-012-9720-1>
  32. **Bonilla FA, Duff C.** Subcutaneous Immunoglobulin Replacement. Immune Deficiency Foundation: *Clinical Focus* 2015;16:1-16.