

7. SCIG zelftoediening thuis – kinderen

Landen en instellingen kunnen verschillende regels hebben ten aanzien van toediening van immunoglobuline. Bepaalde onderstaande stappen of maatregelen zijn misschien niet nodig. Wij verzoeken u om de lokale en nationale richtlijnen te volgen.

Voordat een patiënt start met subcutane IgG (SCIG) thuisbehandeling moet eerst worden beoordeeld of deze patiënt hier geschikt voor is. De behandelaar, de verpleegkundige en de patiënt moeten het er allemaal mee eens zijn om met de voorlichting en training te beginnen.

Maak een schema van voorlichtings- en trainingssessies met de patiënt; geef aan dat het leren van de techniek meerdere sessies vergt.

Thuisoediening bij kinderen dient altijd te worden uitgevoerd in aanwezigheid van een ouder of wettelijk vertegenwoordiger. In de volgende richtlijnen verwijst “de patiënt” naar het kind en de wettelijke vertegenwoordiger.

Criteria voor inclusie in het thuisbehandelingsprogramma

(Zie ook het competentie beoordelingsdocument in Bijlage 3 en verwijs uw patiënten naar Bijlage 5 voor te nemen acties indien er thuis ongewenste bijwerkingen optreden)

- De motivatie van de patiënt is belangrijk, er zijn patiënten die nooit thuisbehandeling willen ondergaan
- Therapietrouw
- Handigheid, leervermogen en adequate steun dienen in beschouwing te worden genomen
- Op de plaats van de infusie moet een telefoon voorhanden zijn
- Het wordt geadviseerd om de huisarts in te lichten over de thuisbehandeling
- Het wordt sterk aangeraden dat er een infusie buddy bij de infusie aanwezig is; de infusie buddy moet ook worden voorgelicht
- De patiënt en de infusie buddy moeten regelmatig worden beoordeeld op hun kennis over hun conditie, behandeling, potentiële ongewenste bijwerkingen en infusie techniek. Ook moet de therapietrouw van de patiënt regelmatig worden gecheckt.

SCIG wordt goed verdragen door de meerderheid van de patiënten, maar het is belangrijk om erop te wijzen dat elke patiënt anders kan reageren op verschillende immunoglobuline producten. Iedere patiënt kan een geïndividualiseerd infuusschema nodig hebben om ongewenste bijwerkingen te verminderen en het gewenste behandelresultaat te bereiken (1). SCIG kan worden gegeven met een frequentie variërend van dagelijks tot eens per 3 – 4 weken (2 – 4). Als een succesvolle methode is gevonden dient deze bij elke toediening te worden gevolgd. Tijdens elke vervolgvizite dienen de toedieningsroute, premedicatie en de behandeltevredenheid van de patiënt ter sprake te komen. Een verandering van de toedieningsroute of product kan misschien nodig zijn; de locatie van die therapietoediening kan ook worden gewijzigd (ziekenhuis of thuisbehandeling).

Europese Verpleegkundige Richtlijnen voor Toediening van Immunoglobulinen

Lokale reacties worden gezien bij ongeveer 80% van de patiënten die met SCIG beginnen. De meest voorkomende reacties zijn zwelling, roodheid en verharding (induratie) (5). Deze reacties verdwijnen meestal na verloop van tijd (6). Zie het hoofdstuk over Ongewenste Bijwerkingen voor meer informatie (Bijlage 5).

SCIG kan worden toegediend via een pomp of manual push (4, 7, 8).

De patiënt/wettelijke vertegenwoordiger(s) dient:

- Zich bewust te zijn van de mogelijke ongewenste bijwerkingen (inclusief vertraagde en late ongewenste bijwerkingen)
- Te weten wat er moet worden gedaan in geval van ongewenste bijwerkingen
- Een telefoonnummer te hebben dat kan worden gebeld bij vragen

Kennis die essentieel is voor thuisbehandeling

Alle patiënten die zijn getraind voor thuisbehandeling moeten de volgende kennis hebben (9):

- “Weten-dat” kennis, over ziekte-inzicht, zoals diagnose, prognose en behandeling
- “Weten-waarom” kennis, over het begrijpen hoe het gedrag van de patiënt van invloed is op de ziekte, de behandeling en het dagelijks leven
- “Weten-hoe” kennis, over de vaardigheden die nodig zijn om het infuus veilig toe te dienen

SCIG – zelftoediening thuis met pomp bij kinderen

Onder de lijst wordt de gedetailleerde rationale gegeven

Patiënten moeten al met immunoglobulinen behandeld zijn en de dosis moet grondig zijn vastgesteld voordat de training kan worden begonnen. Patiënten moeten voldoen aan de inclusiecriteria voor thuisbehandeling.

Voor de eerste voorlichting en training sessie

- Beoordeel het begripsniveau van het kind en de wettelijke vertegenwoordiger(s) op gebied van de ziekte, behandeling en techniek
- Beschrijf mogelijke ongewenste bijwerkingen en check of patiënt/wettelijk vertegenwoordiger dit weet en begrijpt
- Neem het bloed af dat voor start behandeling moet worden afgenomen (volgens lokale richtlijnen en afspraken) (Rationale 1)
- Immunoglobuline dalspiegels moeten regelmatig worden bepaald en patiënt moet weten waarom dit wordt gedaan (Rationale 2)

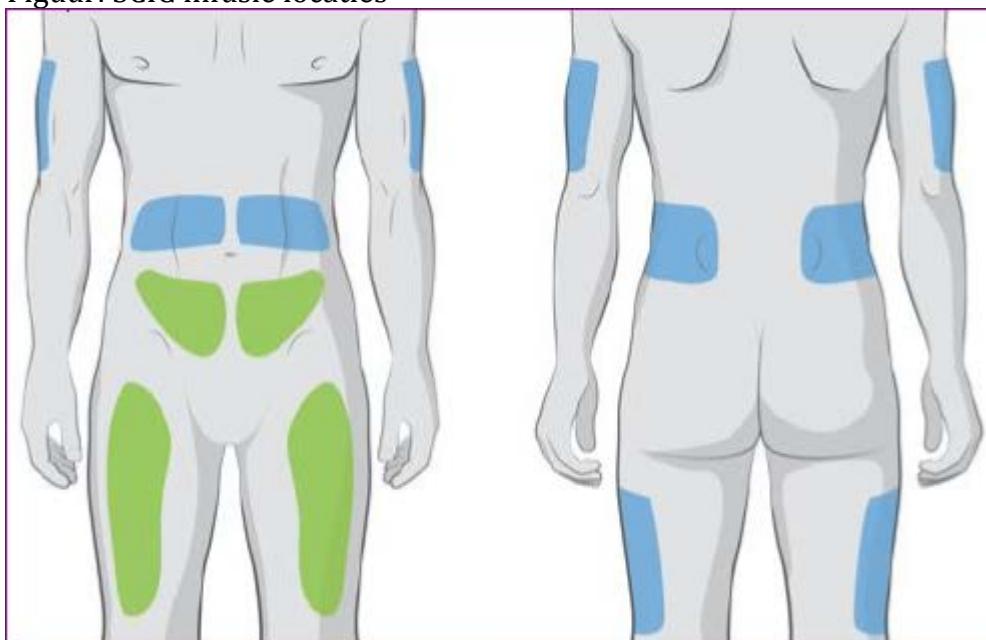
Beoordeling voor infusie

- Leer patiënt/wettelijk vertegenwoordiger om de gezondheidstoestand van de patiënt te controleren door te leren om geen infuus toe te dienen als ze een infectie, griepachtige verschijnselen of temperatuurverhoging hebben
- De patiënt/wettelijke vertegenwoordiger moet controleren of het immunoglobuline product dat is besteld het product is dat is voorgeschreven, controleer de naam van het product, de dosis en de houdbaarheidsdatum
- Laat patiënt/wettelijke vertegenwoordiger zien hoe de helderheid en kleur van het product moeten worden geïnspecteerd (Rationale 3)
- Herinner patiënt/wettelijk vertegenwoordiger eraan om te controleren of het

product op kamertemperatuur is voor start infusie (Rationale 4)

- Leer patiënt/wettelijk vertegenwoordiger om de huid te beoordelen en de injectieplaats(en) te kiezen (zie Figuur)

Figuur: SCIG infusie locaties



Groene locaties hebben de voorkeur als infuuslocatie; alternatieve locaties zijn in blauw

- Adviseer patiënt/wettelijk vertegenwoordiger om de medicatie bij de hand te hebben die is voorgeschreven om te gebruiken indien er ongewenste bijwerkingen optreden (LET OP: het is niet standaard in elk land om op voorhand medicatie voor te schijnen voor noodsituaties)

Benodigheden

- Indien nodig, smeer de SC injectieplaats in met verdovende zalf of gebruik een cryogene spray (10)
- Immunoglobulineproduct voor subcutane toediening. Let op: de dosis moet worden afgerond op de dichtstbijzijnde dosis per flacon om verspilling te voorkomen
- SC infuuspomp die adequate infusiesnelheid en druk kan geven
- Opzuignaalden of mini-spikes en spuitjes om de immunoglobuline oplossing op te zuigen
- Infuusset
- Infuusnaald voor subcutaan gebruik, hoek van 45° tot 90°, 24G tot 27G, 6 – 14 mm lengte
- Ontsmettingsmiddel
- Gazen
- Hechtpleister
- Naaldencontainer

Infusie – de patiënt/wettelijke vertegenwoordiger wordt voorgelicht en getraind om (11):

- De handen te wassen, een schoon werkoppervlak voor start van het infuus te creëren en aseptisch te werken (Rationale 5)

Europese Verpleegkundige Richtlijnen voor Toediening van Immunoglobulinen

- De eigen gezondheidstoestand te beoordelen en geen infuus te geven als patiënt een infectie, griepachtige verschijnselen of temperatuurverhoging heeft
- Indien nodig bloedtesten en andere testen te doen voor start van het infuus
- Het immunoglobuline product op te zuigen in een spuit
- De SC infuusset met immunoglobuline te vullen tot 1 cm voor de punt van de naald (Rationale 6)
- De infuuslocatie schoon te maken met alcohol en te laten opdrogen (geen standaard praktijk in alle landen)
- Een huidplooi te vormen en de subcutane naald in te brengen in het subcutane weefsel (in een hoek van 45° tot 90°, afhankelijk van de naald)
- Wanneer de naald is ingebracht (en verbonden met de infuusset) de zuiger van de spuit voorzichtig terug te trekken om te zien of er bloed in de lijn stroomt. Als er bloed wordt gezien moet de infuusset worden omgewisseld en een nieuwe naald ingebracht op een andere injectieplaats (Rationale 7)
- De naald met hechtpleister te fixeren of het bij de naald behorende fixatiemateriaal te gebruiken
- De infuusset met de pomp te verbinden
- Het kind niet alleen te laten gedurende de infusie
- De naalden na het infuus te verwijderen en al het gebruikte materiaal veilig weg te gooien
- De infuusplaats af te plakken met gaas na verwijdering van de naald indien nodig
- Te controleren of er ongewenste bijwerkingen zijn opgetreden
- De hulpdiensten te waarschuwen als er ernstige ongewenste bijwerkingen optreden of de behandelaar bij mildere ongewenste bijwerkingen
- Het infusielog in te vullen en het welbevinden en de tevredenheid te controleren

(Zie ook Bijlage 6 voor troubleshooting)

Zorgvuldige documentatie van elke SCIG infusie moet het volgende bevatten:

- De huidige gezondheidsstatus en medicijngebruik van de patiënt en elke verandering in deze status tussen de infusies in
- De productnaam, dosis en batchnummers van de gebruikte producten (Rationale 8)
- Alle premedicatie indien gegeven
- Duur van het infuus
- Elk probleem dat de patiënt ervaarde gedurende de infusie en wat is gedaan om dit probleem op te lossen
- Patiënt behandel- / infusietevredenheid
- De patiënt dient het infusiedagboek mee te nemen bij de volgende afspraak met de voorschrijvende behandelaar

Rationale 1

Patiënten moeten worden getest op bekende bloed overgedragen ziekteverwekkers **voor** start van de SCIG behandeling. Zodra de immunoglobuline behandeling is gestart kunnen de serologische testen positief worden doordat antilichamen passief zijn overgedragen en geven dus geen inzicht in de infectiestatus van de patiënt. Gezondheidscentra testen over het algemeen op HIV en hepatitis A, B en C, en bepalen het aantal bloedcellen, transaminasen en de nierfunctie voordat de immunoglobuline behandeling, ongeacht via welke route, wordt gestart. Bij hematologische ziekten dient

Europese Verpleegkundige Richtlijnen voor Toediening van Immunoglobulinen

de Coombs test te worden gedaan voor SCIG behandeling (www.uptodate.com/contents/general-principles-in-the-use-of-immunoglobulin?source=search_result&search=intravenous+immunoglobulin&selected-Title). In immuundeficiënte patiënten geven serologische testen meestal geen goed beeld omdat patiënten niet in staat zijn om antilichamen te vormen specifiek voor deze ziekteverwekkers. Een negatieve serologische test bij een patiënt met immuundeficiëntie betekent niet dat deze patiënt dus niet heeft blootgestaan aan ziekteverwekkers. PCR testen worden gebruikt om een actieve infectie met het Epstein-Barr virus, CMV en Hepatitis B op te sporen.

Rationale 2

Om de effectiviteit van de behandeling te controleren.

Rationale 3

De vloeistof moet helder en doorzichtig zijn; als het troebel is of er bezinksels zichtbaar zijn mag het product niet worden gebruikt.

Rationale 4

Systemische ongewenste bijwerkingen komen zeer zelden voor bij SC toediening; ze komen echter vaker voor bij koude immunoglobuline oplossingen (koelkasttemperatuur), tijdens de eerste infusie, bij snelle infusie, een grote infusie, een lange periode na de vorige infusie, een switch naar een nieuw product of batchnummer, of de aanwezigheid van een gelijktijdige infectie (12). De meest voorkomende direct optredende reacties zijn hoofdpijn, koud zweet, lichte duizeligheid, rillingen, koorts en spierpijn. Deze zijn meestal mild en verschijnen binnen een uur na start van de infusie en verdwijnen binnen 6 uur. Zowel medicamenteuze als niet-medicamenteuze interventies (dekens, kussens, verwarmingskussens en gebruik van ontspanningstechnieken) kunnen geïndiceerd zijn.

Hoewel lokale reacties heel vaak voorkomen bij SC toediening (plaatselijke jeuk, zwelling en roodheid) worden deze als normaal beschouwd en worden niet als verontrustend gezien.

Rationale 5

Goede hygiëne is een belangrijk aspect in infectiepreventie.

Rationale 6

Immunoglobulinen kunnen lokale reacties veroorzaken als ze in direct contact met de huid komen.

Rationale 7

Als een IgG infusie per ongeluk in een bloedvat loopt wordt het risico op systemische ongewenste bijwerkingen vergroot.

Rationale 8

Hoewel het risico op het doorgeven van infecties via bloed bij de huidige goedgekeurde IVIG producten minimaal is, kan het nog steeds voorkomen. De dosis, merk, batchnummer, houdbaarheidsdatum en fabrikant van elk immunoglobuline product dat wordt toegediend bij een patiënt moeten zorgvuldig worden genoteerd in het patiëntendossier, zoals voor alle bloedproducten gebruikelijk is. Ook moeten patiënten

Europese Verpleegkundige Richtlijnen voor Toediening van Immunoglobulinen

worden getraind om hun eigen logs met deze informatie bij te houden. Dit is vaak wettelijk vereist in verband met donor – ontvanger traceerbaarheid.

SCIG – zelftoediening thuis via manual push bij kinderen

Onder de lijst wordt de gedetailleerde rationale gegeven

Patiënten moeten al met immunoglobulinen behandeld zijn en de dosis moet grondig zijn vastgesteld voordat de training kan worden begonnen. Patiënten moeten voldoen aan de inclusiecriteria voor thuisbehandeling.

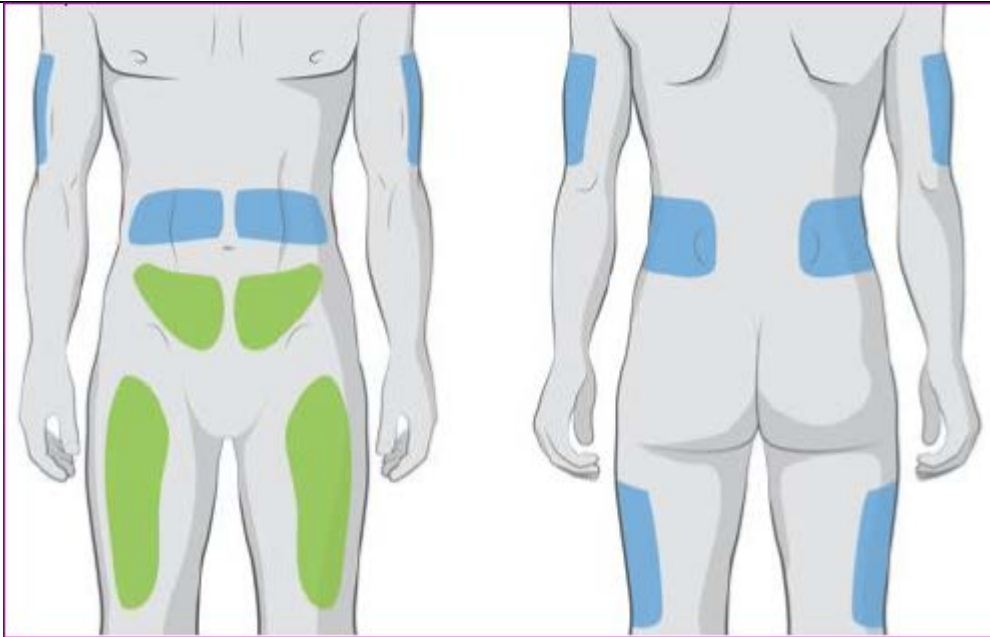
Voor de eerste voorlichting en training sessie

- Beoordeel het begripsniveau van het kind en de wettelijke vertegenwoordiger(s) op gebied van de ziekte, behandeling en techniek
- Beschrijf mogelijke ongewenste bijwerkingen en check of patiënt/wettelijk vertegenwoordiger dit weet en begrijpt
- Neem het bloed af dat voor start behandeling moet worden afgenomen (volgens lokale richtlijnen en afspraken) (Rationale 1)
- Immunoglobuline dalspiegels moeten regelmatig worden bepaald en patiënt moet weten waarom dit wordt gedaan (Rationale 2)

Beoordeling voor infusie

- Leer patiënt/wettelijk vertegenwoordiger om de gezondheidstoestand van de patiënt te controleren door te leren om geen infuus toe te dienen als ze een infectie, griepachtige verschijnselen of temperatuurverhoging hebben
- De patiënt/wettelijke vertegenwoordiger moet controleren of het immunoglobuline product dat is besteld het product is dat is voorgeschreven, controleer de naam van het product, de dosis en de houdbaarheidsdatum
- Laat patiënt/wettelijk vertegenwoordiger zien hoe de helderheid en kleur van het product moeten worden geïnspecteerd (Rationale 3)
- Herinner patiënt/wettelijk vertegenwoordiger eraan om te controleren of het product op kamertemperatuur is voor start infusie (Rationale 4)
- Leer patiënt/wettelijk vertegenwoordiger om de huid te beoordelen en de injectieplaats(en) te kiezen (zie Figuur)

Figuur: SCIG infusie locaties



Groene locaties hebben de voorkeur als infuuslocatie; alternatieve locaties zijn in blauw

- Adviseer patiënt/wettelijk vertegenwoordiger om de medicatie bij de hand te hebben die is voorgeschreven om te gebruiken indien er ongewenste bijwerkingen optreden (LET OP: het is niet standaard in elk land om op voorhand medicatie voor te schrijven voor noodsituaties)

Benodigheden

- Indien nodig, smeer de SC injectieplaats in met verdovende zalf of gebruik een cryogene spray (10)
- Immunoglobulineproduct voor subcutane toediening. Let op: de dosis moet worden afgerond op de dichtstbijzijnde dosis per flacon om verspilling te voorkomen
- Opzuignaalden of mini-spikes en spuitjes om de immunoglobuline oplossing op te zuigen
- Vliedernaald 23G (blauw), hoek van ongeveer 45°
- Ontsmettingsmiddel
- Gazen
- Hechtpleister
- Naaldencontainer

Infusie – de patiënt/wettelijke vertegenwoordiger wordt voorgelicht en getraind om (11):

- De handen te wassen, een schoon werkoppervlak voor start van het infuus te creëren en aseptisch te werken (Rationale 5)
- De eigen gezondheidstoestand te beoordelen en geen infuus te geven als patiënt een infectie, griepachtige verschijnselen of temperatuurverhoging heeft
- Indien nodig bloedtesten en andere testen te doen voor start van het infuus
- Het immunoglobuline product op te zuigen in een spuit
- De naald niet te vullen met immunoglobuline oplossing (Rationale 6)
- De infuuslocatie schoon te maken met alcohol en te laten opdrogen (geen standaard praktijk in alle landen)

Europese Verpleegkundige Richtlijnen voor Toediening van Immunoglobulinen

- Een huidplooi te vormen en de subcutane naald in te brengen in het verdoofde subcutane weefsel (in een hoek van ongeveer 45°)
- Wanneer de naald is ingebracht de zuiger van de spuit voorzichtig terug te trekken om te zien of er bloed terugstroomt. Als er bloed wordt gezien moet er een nieuwe naald worden ingebracht op een andere injectieplaats (Rationale 7)
- De immunoglobuline voorzichtig te injecteren met een snelheid van 1 – 2 ml per minuut per injectielocatie
- De naalden na het infuus te verwijderen en al het gebruikte materiaal veilig weg te gooien
- De infuusplaats af te plakken met gaas na verwijdering van de naald indien nodig
- Te controleren of er ongewenste bijwerkingen zijn opgetreden
- De hulpdiensten te waarschuwen als er ernstige ongewenste bijwerkingen optreden of de behandelaar bij mildere ongewenste bijwerkingen
- Het infusielog in te vullen en het welbevinden en de tevredenheid te controleren

(Zie ook Bijlage 6 voor troubleshooting)

Zorgvuldige documentatie van elke SCIG infusie moet het volgende bevatten:

- De huidige gezondheidsstatus en medicijngebruik van de patiënt en elke verandering in deze status tussen de infusies in
- De productnaam, dosis en batchnummers van de gebruikte producten (Rationale 8)
- Alle premedicatie indien gegeven
- Duur van het infuus
- Elk probleem dat de patiënt ervaarde gedurende de infusie en wat is gedaan om dit probleem op te lossen
- Patiënt behandel- / infusietevredenheid
- De patiënt dient het infusiedagboek mee te nemen bij de volgende afspraak met de voorschrijvende behandelaar

Rationale 1

Patiënten moeten worden getest op bekende bloed overgedragen ziekteverwekkers **voor** start van de SCIG behandeling. Zodra de immunoglobuline behandeling is gestart kunnen de serologische testen positief worden doordat antilichamen passief zijn overgedragen en geven dus geen inzicht in de infectiestatus van de patiënt.

Gezondheidscentra testen over het algemeen op HIV en hepatitis A, B en C, en bepalen het aantal bloedcellen, transaminasen en de nierfunctie voordat de immunoglobuline behandeling, ongeacht via welke route, wordt gestart. Bij hematologische ziekten dient de Coombs test te worden gedaan voor SCIG behandeling

(www.uptodate.com/contents/general-principles-in-the-use-of-immunoglobulin?source=search_result&search=intravenous+immunoglobulin&selected Title). In immuundeficiënte patiënten geven serologische testen meestal geen goed beeld omdat patiënten niet in staat zijn om antilichamen te vormen specifiek voor deze ziekteverwekkers. Een negatieve serologische test bij een patiënt met

immuundeficiëntie betekent niet dat deze patiënt dus niet heeft blootgestaan aan ziekteverwekkers. PCR testen worden gebruikt om een actieve infectie met het Epstein-Barr virus, CMV en Hepatitis B op te sporen.

Rationale 2

Europese Verpleegkundige Richtlijnen voor Toediening van Immunoglobulinen

Om de effectiviteit van de behandeling te controleren.

Rationale 3

De vloeistof moet helder en doorzichtig zijn; als het troebel is of er bezinksels zichtbaar zijn mag het product niet worden gebruikt.

Rationale 4

Systemische ongewenste bijwerkingen komen zeer zelden voor bij SC toediening; ze komen echter vaker voor bij koude immunoglobuline oplossingen (koelkasttemperatuur), tijdens de eerste infusie, bij snelle infusie, een grote infusie, een lange periode na de vorige infusie, een switch naar een nieuw product of batchnummer, of de aanwezigheid van een gelijktijdige infectie (12). De meest voorkomende direct optredende reacties zijn hoofdpijn, koud zweet, lichte duizeligheid, rillingen, koorts en spierpijn. Deze zijn meestal mild en verschijnen binnen een uur na start van de infusie en verdwijnen binnen 6 uur. Zowel medicamenteuze als niet-medicamenteuze interventies (dekens, kussens, verwarmingskussens en gebruik van ontspanningstechnieken) kunnen geïndiceerd zijn.

Hoewel lokale reacties heel vaak voorkomen bij SC toediening (plaatselijke jeuk, zwelling en roodheid) worden deze als normaal beschouwd en worden niet als verontrustend gezien.

Rationale 5

Goede hygiëne is een belangrijk aspect in infectiepreventie.

Rationale 6

Immunoglobulinen kunnen lokale reacties veroorzaken als ze in direct contact met de huid komen.

Rationale 7

Als een IgG infusie per ongeluk in een bloedvat loopt wordt het risico op systemische ongewenste bijwerkingen vergroot.

Rationale 8

Hoewel het risico op het doorgeven van infecties via bloed bij de huidige goedgekeurde IVIG producten minimaal is, kan het nog steeds voorkomen. De dosis, merk, batchnummer, houdbaarheidsdatum en fabrikant van elk immunoglobuline product dat wordt toegediend bij een patiënt moeten zorgvuldig worden genoteerd in het patiëntendossier, zoals voor alle bloedproducten gebruikelijk is. Ook moeten patiënten worden getraind om hun eigen logs met deze informatie bij te houden. Dit is vaak wettelijk vereist in verband met donor – ontvanger traceerbaarheid.

Referenties

1. Jolles, S., Orange, J.S., Gardulf, A., Stein, M.R., Shapiro, R., Borte, M. & Berger, M. (2015) Current treatment options with immunoglobulin G for the individualization of care in patients with primary immunodeficiency disease. *Clin Exp Immunol*, **179**(2), 146-60.

Europese Verpleegkundige Richtlijnen voor Toediening van Immunoglobulinen

2. Gustafson, R., Gardulf, A., Hansen, S., Leibl, H., Engl, W., Lindén, M., Müller, A. & Hammarström, L. (2008) Rapid subcutaneous immunoglobulin administration every second week results in high and stable serum immunoglobulin G levels in patients with primary antibody deficiencies. *Clinical & Experimental Immunology*, **152**(2), 274-279.
3. Wasserman, R.L., Melamed, I., Stein, M.R., Gupta, S., Puck, J., Engl, W., Leibl, H., McCoy, B., Empson, V.G., Gelmont, D., Schiff, R.I. & Igsc, w.r.S.G. (2012) Recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous infusion of human immunoglobulins for primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*, **130**(4), 951-7 e11.
4. Shapiro, R.S. (2013) Subcutaneous immunoglobulin therapy given by subcutaneous rapid push vs infusion pump: a retrospective analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*, **111**(1), 51-5.
5. Gardulf, A., Nicolay, U., Asensio, O., Bernatowska, E., Bock, A., Carvalho, B.C., Granert, C., Haag, S., Hernandez, D., Kiessling, P., Kus, J., Pons, J., Niehues, T., Schmidt, S., Schulze, I. & Borte, M. (2006) Rapid subcutaneous IgG replacement therapy is effective and safe in children and adults with primary immunodeficiencies-a prospective, multi-national study. *J Clin Immunol*, **26**(2), 177-85.
6. Skoda-Smith, S., Torgerson, T.R. & Ochs, H.D. (2010) Subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in the treatment of patients with primary immunodeficiency disease. *Ther Clin Risk Manag*, **6**, 1-10.
7. Jolles, S., Stein, M.R., Longhurst, H.J., Borte, M., Ritchie, B., Sturzenegger, M.H. & Berger, M. (2011) New Frontiers in Subcutaneous Immunoglobulin Treatment. *Biol Ther*, **1**, 3.
8. Pac, M. & Bernatowska, E. (2013) Rapid push: new opportunities in subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. *CENTRAL EUROPEAN JOURNAL OF IMMUNOLOGY*, **38**(3), 388-392.
9. Gardulf, A., Hansen, S., Johansson, K. & Linden, M. (2005) Rapid subcutaneous IgG replacement therapy in children and adults-20 years of clinical experience. *Inmunología*, **24**, 50-3.
10. Broome, M.E. (1990) Preparation of children for painful procedures. *Pediatr Nurs*, **16**(6), 537-41.
11. <http://www.gosh.nhs.uk/health-professionals/clinical-guidelines/immunoglobulin-infusions-intravenous-and-subcutaneous>
12. Stiehm, E.R. (2013) Adverse effects of human immunoglobulin therapy. *Transfus Med Rev*, **27**(3), 171-8.