

## Baggrundsnotat for immunmodulerende behandling af Kawasaki sygdom med immunglobuliner

Fagudvalg under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, RADS, er interne, rådgivende arbejdsgrupper, der refererer til Rådet. Fagudvalgene udarbejder forslag til behandlingsvejledninger og baggrundsnotater for anvendelse af medicin indenfor specifikke behandlingsområder. Dokumenterne forelægges RADS, som træffer beslutning om indholdet af de endelige behandlingsvejledninger og baggrundsnotater.

<b>Målgruppe</b>	Relevante afdelinger Lægemiddelkomitéer Sygehusapoteker	
<b>Udarbejdet af</b>	Fagudvalget for behandling med immunglobuliner under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
<b>Godkendt af RADS</b>	30. januar 2014	Version: 1.0 Dokument nr.: 147563 Dato: Februar 2014

### **1 Formål**

Formålet med RADS behandlingsvejledning er at tilvejebringe national konsensus om immunmodulerende behandling af patienter med Kawasaki sygdom med immunglobulin indenfor sygehussektoren.

Fagudvalget for behandling med immunglobuliner har valgt at udforme 6 baggrundsnotater, fordi humant immunglobulin administreres efter forskellige principper på flere diagnosegrupper indenfor flere faglige specialer. Indholdet af baggrundsnotaterne kan være sammenfaldende, dog har fagudvalget valgt at opdele disse for at lette overblikket for hvert speciale:

- Immunmodulerende behandling af Kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati (CIDP) og Multifokal motorisk neuropati (MMN)
- Immunmodulerende behandling af Guillain-Barré syndrom (GBS)
- Immunmodulerende behandling af Immun thrombocytopeni (ITP)
- **Immunmodulerende behandling af Kawasaki sygdom**
- Immunglobulinsubstitution til patienter med Primære immundefekter (PID)
- Immunglobulinsubstitution til patienter med Sekundære immundefekter

## 2 Baggrund

### 2.1 Introduktion

Kawasaki sygdom er en systemisk vaskulitis sygdom af ukendt årsag. Muligvis skyldes det en infektiøs tilstand, men dette er aldrig dokumenteret. De vigtigste symptomer er feber, udslæt, konjunktivitis og hævede lymfeknuder. Diagnosen stilles ud fra kliniske kriterier. Den alvorligste komplikation, som optræder hos 20-30 % af ubehandlede tilfælde, er betændelse af koronararterierne med risiko for aneurismedannelse og trombose. Dette kan give akutte arytmier og hjerteinfarkter, ligesom det antages at øge risikoen for akut myokardie infarkt senere i livet. Dødeligheden i den akutte fase er lav (1-4 %).

Idet den præcise årsag til sygdommen ikke kendes, kan der ikke gives nogen kausal behandling. Derimod har det i mere end 25 år været anerkendt at anvende acetylsalicylsyre til påvirkning af den akutte inflammatoriske tilstand. Hertil er det anerkendt praksis, at give supplerende immunglobulin ved tidspunktet for diagnosen, på en formodning om gunstig indvirkning på immunreaktioner (immunmodulering), selv om det ikke kan udelukkes, at der derved indgives specifikke antistoffer mod et ukendt viralt agens.

### 2.2 Patientgrundlag

Kawasaki sygdom er en sjælden sygdom, der helt overvejende optræder hos børn under 5 år. Den præcise forekomst kendes ikke, men der skønnes i Danmark at være mindre end 50 tilfælde årligt. Udredning og behandling varetages under indlæggelse på pædiatriske specialafdelinger i alle 5 regioner.

	<b>Kawasaki</b>
Antal patienter i alt	<50
Antal patienter i immunglobulinbehandling	<50
Nye patienter	<50
Nye patienter i immunglobulinbehandling	<50
Patienter i alt som denne vejledning vedrører	<50

## 3 Lægemidler

Der er til dato registreret 8 lægemidler indeholdende normal human immunglobulin.

Baggrundsnotatet omfatter behandling af patienter med følgende lægemidler:

<b>ATC kode</b>	<b>Lægemidler</b>	<b>Adm.vej</b>	<b>Styrke</b>
J06BA01	Beriglobin	SC	160 mg/ml
J06BA01	Gammanorm	SC	165 mg/ml
J06BA01	Hizentra	SC	200 mg/ml
J06BA01	Subcuvia	SC	160 mg/ml
J06BA02	Kiovig*	IV	100 mg/ml
J06BA02	Octagam*	IV	50 mg/ml 100 mg/ml
J06BA02	Privigen*	IV	100 mg/ml
J06BA/B06AA03	HyQvia**	SC	100 mg/ml

\* Godkendt til Kawasaki sygdom

\*\* Kombination med recombinant humant hyaluronidase, som indgives for at fremme administrationen af immunglobulin (faciliteret SC).

## **4 Metode**

### **4.1 Litteratursøgning og -udvælgelse**

Der er foretaget litteratursøgning via Pubmed med MESH termer: "Immunoglobulins [MESH]" AND "Infusions, Subcutaneous [MESH]" OR "Injections, Subcutaneous [MESH]" og "Immunoglobulins, Intravenous [MESH]" i kombination med "Mucocutaneous Lymph Node Syndrome [MESH]".

For at få referencer med fra 2013, som endnu ikke har fået MESH terms, blev søgningen endvidere suppleret med "Immunoglobulins [MESH]" AND "Infusions, Subcutaneous [MESH]" OR "Injections, Subcutaneous [MESH]" AND 2013 og "Immunoglobulins, Intravenous [MESH]" AND 2013.

Limits: Publikationsdato fra 1980/01/01 til 2013/12/31; Humans, RCT.

Fagudvalget har valgt primært at koncentrere sig om randomiserede, kliniske, kontrollerede studier (RCT), der beskriver anvendelsen af immunoglobulin.

### **4.2 Patienter, interventioner, komparatorer og kritiske effektmål Immunmodulerende behandling ved Kawasaki sygdom**

"Det kliniske spørgsmål", der ønskes besvaret:

Kan immunoglobuliner nedsætte risiko for koronarkar sygdom herunder udvikling af aneurismer ved Kawasaki sygdom?

P= Kawasaki sygdom

I= Immunoglobuliner (IV)

C= Placebo/immunsuppressiv behandling (steroid)

O1= Koronarkar sygdom efter 4 uger

O2= Død

O3= Bivirkninger – SAE'er og diskontinuation pga. bivirkninger.

## **5 Lægemiddelvurdering**

### **5.1 Effekt og bivirkninger Kawasaki sygdom**

Det første RCT af intravenøst immunoglobulin (IVIG) blev publiceret i 1984 og påviste en reduktion i koronarkar komplikation fra 42 % i placebo-gruppen til 19 % i IVIG-gruppen (1). Dette fund blev bekræftet i et amerikansk placebo-kontrolleret studie publiceret i 1986 (2), hvor hyppigheden af koronarkar komplikation var 8 % i IVIG-gruppen og 23 % i placebo-gruppen.

Et Cochrane review fra 2009 har undersøgt effekten af IVIG hos patienter med Kawasaki sygdom (3). Her inddrages i alt 16 RCT's, hvoraf de 13 sammenligner IVIG med placebo, 13 sammenligner forskellig dosis af IVIG, og 4 sammenligner IVIG fra forskellige producenter. Alle RCT's anvendte IVIG og hos alle patienter var sygdomsvarigheden mindre end 10 dage ved inklusion. Disse 16 RCT's ligger til grund for fagudvalgets vurdering af effekten af IVIG ved Kawasaki sygdom.

I meta-analysen af placebo-kontrollerede studier finder man en signifikant reduktion af koronararterie komplikation efter IVIG bedømt efter 30 dage ved ekkokardiografi og/eller koronararteriografi (relative risiko 0.74 (95 % konfidensinterval 0.61-0.90)). En begrænsning i ovennævnte analyse er, at man i disse studier anvendte doser af IVIG, som nu erkendes at være suboptimal, hvorfor effekten formentlig er større end beregnet.

Ved analyse af RCT's, der sammenligner forskellig dosis af IVIG, er der stor heterogenicitet, men tendensen går mod større effekt ved højere dosis. Meta-analyse af 4 RCT's viste, at en dosis på 0,4 g/kg/dag i 5 dage var bedre end 0,2 g/kg/dag i 5 dage (RR 2.44; 95 % KI 1.49-4.00) (4-7).

En samlet dosis af IVIG på 2 g/kg anses derfor at være standard ved behandling af Kawasaki sygdom. Effekten er imidlertid afhængig af administrationshyppighed, således at infusion af hele dosis (2 g/kg) på første dag er bedre end dosis fordelt (0,4 g/kg dagligt i 5 dage) over 5 dage. Dette er vist i RCT's med RR 4.47 (95 % KI 1.55-12.86) (8) og RR 2.31 (95 % KI 1.28-4.17) (9) til fordel for 2 g/kg som engangsdosis. En meta-analyse af kliniske studier med i alt 1.629 patienter fra Japan og USA fandt incidensen af koronararterie komplikation hos 18 % ved dosis af IVIG <1 g/kg, 16 % ved dosis 1,0-1,2 g/kg, 9 % ved dosis 1,6 g/kg og 5 % ved dosis 2 g/kg (10) og effekt er således direkte korreleret til dosis.

I publicerede RCT's har det ikke været muligt at analysere påvirkningen af overlevelse ved IVIG behandling, idet der kun har været et enkelt dødsfald i den akutte fase i de samlede studier.

På baggrund af ovennævnte analyser konkluderer fagudvalget, at IVIG har relevant og signifikant effekt på den akutte fase af Kawasaki sygdom, og at dosis 2 g/kg som engangsdosering er optimal.

Der foreligger kun få undersøgelser, der sammenligner de forskellige IVIG lægemidler med hinanden (4;11;12), og disse undersøgelser er udført med lægemidler, som ikke længere markedsføres. Der fandtes ingen forskelle i effekt af de forskellige præparater.

Som ved andre inflammatoriske tilstande af ukendt (evt. autoimmun) årsag er kortikosteroid behandling et potentielt alternativ. Imidlertid er der ikke tegn til nogen afgørende virkning ved Kawasaki sygdom. RCT's har godt nok fundet gavnlig påvirkning af akutte symptomer som feber og biokemiske parametre ved at give adjuverende høj-dosis intravenøs metylprednisolon (13-15), men i de samme studier kunne der ikke påvises supplerende effekt på koronararterie komplikationer. I særligt svære sygdomstilfælde kan der være indikation for at give additiv kortikosteroid (16).

### **Bivirkninger**

Bivirkningsprofilerne for IVIG er sammenlignelige i henhold til produkt-resuméerne. I RCT's er der ikke fundet nye eller andre bivirkninger, og generelt har der været meget få alvorlige bivirkninger.

### **5.2 Værdier og præferencer**

På baggrund af ovenstående litteraturgennemgang konkluderer fagudvalget, at IVIG er evidensbaseret behandling ved Kawasaki sygdom. Alternativ immunsuppressiv behandling synes ikke at have virkning af betydning.

### **5.3 Compliance/convenience**

IVIG behandling foregår udelukkende under indlæggelse eller ved behandling på daghospital. For at opnå compliance er det således vigtigt, at patienten er motiveret til behandlingen samt opnår effekt heraf.

### **5.4 Patientsikkerhed, herunder lægemiddelhåndtering**

Ved Kawasaki sygdom gives kun intravenøs behandling under hospitalsindlæggelse. IVIG adskiller sig i et vist omfang, da der er forskellige opbevaringsbetingelser for de markedsførte IVIG. Et enkelt lægemiddel har forskellige opbevaringsbetingelser afhængig af styrke. De forskellige opbevaringsbetingelser kan øge risikoen for forkert opbevaring og dermed påvirke patientsikkerheden.

Infusionshastighederne varierer for de markedsførte IVIG, og øger risikoen for fejl og forvekslinger.

Til IVIG anvendes enten dråbetæller eller infusionspumpe. Der er ikke krav til valg af infusionspumpe i forhold til de markedsførte IVIG.

Det kan være nødvendigt at individualisere dosering for hver enkelt patient afhængig af det farmakokinetiske og kliniske respons. IVIG er biologiske lægemidler, og der kan derfor være forskelle mellem batchnumre indenfor samme lægemiddel.

### **5.5 Konklusion vedr. lægemidlerne**

Fagudvalget konkluderer ud fra den gennemgåede litteratur, at højdosis IVIG er en dokumenteret behandling ved Kawasaki sygdom, samt at de gældende retningslinjer fra de europæiske og amerikanske pædiatriske og kardiologiske selskaber også anbefaler IVIG som 1. valgsbehandling.

Fagudvalget konkluderer desuden, at alle IVIG er ligeværdige med hensyn til effekt og bivirkninger.

På baggrund af resultaterne vedr. effekt og bivirkninger finder Fagudvalget ikke belæg for at differentiere mellem injektionsvæskerne fra de forskellige producenter.

## **6 Sammenligningsgrundlag**

Placeringen af lægemidler og konkrete produkter på lægemiddelrekommandationen vil bero på de rammekontrakter, som indgås på grundlag af Amgros' udbud. Fagudvalget henstiller til, at udbuddet tager højde for de faktorer, der er af betydning for compliance.

IVIG ligestilles 1 g : 1 g.

## **7 Behandlingskriterier**

For Kawasaki sygdom findes ingen diagnostisk test, hvorfor diagnosen baseres på internationalt anerkendte kliniske kriterier. Dette varetages af pædiatriske specialafdelinger.

## **8 Monitorering af effekten**

Effekten monitoreres ved klinisk undersøgelse udført af pædiatrisk kardiolog før og efter en IVIG behandling, hvor der forventes en bevaret normal tilstand af koronararterier.

### **9 Skiftekræterier**

Dette er ikke relevant for Kawasaki sygdom, undtaget er dog ved gentagen behandling, grundet manglende klinisk respons, og hvor patienten oplever uacceptable bivirkninger. Her kan præparatskift forsøges.

### **10 Seponeringskræterier/Behandlingsvarighed**

Dosis for IVIG ved Kawasaki sygdom er som udgangspunkt 2 g/kg legemsvægt. Ofte vil patienten kun modtage behandling én gang, men ved manglende klinisk respons kan behandlingen gentages.

### **11 Algoritme**

IVIG-behandling ved Kawasaki sygdom gives med udgangspunkt som 2 g/kg legemsvægt som engangsdosis, når diagnosen er stillet og helst indenfor de første 10 dage efter start af symptomer. Effekten evalueres i form af ekkokardiografi og/eller koronararteriografi. Såfremt der ikke er effekt af IVIG ved Kawasaki sygdom, må der overvejes intravenøs kortikosteroid-behandling.

<b>Præparat</b>	<b>Dosering*</b>	<b>Varighed</b>
IVIG	2 g/kg legemsvægt som engangsdosis	Engangsbehandling

\*) Dosis og administrationshyppighed tilpasses pakningsstørrelser således, at der aldrig kasseres immunglobulin.

### **12 Monitorering af lægemiddelforbruget**

For at sikre efterlevelse af RADS behandlingsvejledning, anbefaler fagudvalget, at det sikres, at IVIG kun gives, hvor der findes evidens for indikation, jf. den gennemgåede litteratur. Dette for at undgå et unødigt off-label forbrug.

IVIG behandling af Kawasaki sygdom er i Danmark centraliseret til de pædiatriske afdelinger. Fagudvalget anbefaler, at forbruget af IVIG ved Kawasaki sygdom monitoreres via disse afdelinger, om end de samme afdelinger anvender immunglobulin til andre sygdomme (ITP, primær immundefekt, sekundære immundefekter) således, at forbruget kun kan monitoreres via journalaudit på pædiatriske afdelinger på den enkelte indikation.

Fagudvalget forestiller sig, at indførelsen af Fælles Medicinkort (FMK) vil muliggøre monitorering på individniveau, idet humant immunglobulin til substitution vanligvis ordineres via hospitalsambulatorium. Dette vil kræve FMK adgang på CPR- og diagnoseniveau for "monitor".

### **13 Revurderingskræterier**

Fagudvalget anbefaler, at kræterier for revurdering er, såfremt der kommer ny dokumentation, som sammenligner forskellige lægemidler, og deraf fremhæver et lægemiddel med færre bivirkninger eller som værende signifikant bedre effektmæssigt.

Desuden skal der foretages revurdering af indikation for behandling med immunglobuliner, såfremt der fremkommer ny dokumentation, som påviser signifikant bedre effekt af et behandlingsalternativ sammenlignet med immunglobulin, på de ovenfor nævnte parametre.

## **14 Referencer**

1. Furusho K, Kamiya T, Nakano H et al. High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. *Lancet* 1984;ii:1055-8
2. Newburger J, Takahashi M, Burns JC et al. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med* 1986;315:341-7
3. Oates-Whitehead RM, Baumer JH, Haines L, Love S, Maconochie JK, Gupta A, Roman K, Dua JS, Flynn I. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 (4):CD004000. DOI: 10.1002/14651858.CD004000
4. Morikawa Y, Ohashi Y, Harada K et al. A multicenter, randomized, controlled trial of intravenous gamma globulin therapy in children with acute Kawasaki disease. *Acta Paediatr Jap* 1994;36:347-54
5. Nishira S, Ishibashi K, Iribe K, Matsuda I. Intravenous gammaglobulin and reduction of coronary artery abnormalities in children with Kawasaki disease. *Lancet* 1988;ii:973
6. Onouchi Z, Yanagisawa M, Hirayama T, Kiyosawa N, Matsuda H, Nakashima M. Optimal dosage and differences in therapeutic efficacy of IVIG in Kawasaki disease. *Acta Paediatr Jap* 1995;37:40-6
7. Onouchi Z, Yanagisawa M, Shiraishi H et al. Multicenter randomized controlled study of intravenous immunoglobulin G (C-425). *J Jap Pediatr Soc* 1992;96:2669-79
8. Sato N, Sugimura T, Akagi T et al. Selective high dose gamma-globulin treatment in Kawasaki disease: assessment of clinical aspects and cost effectiveness. *Pediatr Int* 1999;41:1-7
9. Newburger J, Takahashi M, Beiser AS et al. A single dose intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N Engl J Med* 1991;324:1633-9
10. Terai M, Shulman ST. Prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease is highly dependent on gamma globulin dose but independent of salicylate dose. *J Pediatr* 1997;131:888-93
11. Harada K. Intravenous gamma-globulin treatment in Kawasaki disease. *Acta Paediatr Jap* 1991;33:805-10
12. Rosenfeld EA, Shulman ST, Corydon KE, Mason W, Takahashi M, Kuroda C. Comparative safety and efficacy of two immune globulin products in Kawasaki disease. *J Pediatr* 1995;126:1003-3
13. Sundel RP, Baker AL, Fulton DR, Newburger JW. Corticosteroids in the initial treatment of Kawasaki disease: report of a randomized trial. *J Pediatr* 2003;142:611-6
14. Inoue Y, Shinohara M, Kobayashi T et al. A multicenter prospective randomized trial of corticosteroids in primary therapy for Kawasaki disease: clinical course and coronary artery outcome. *J Pediatr* 2006;149:336-41
15. Newburger JW, Sleeper LA, McCrindle BW et al. Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease. *N Engl J Med* 2007;356:663-75
16. Ogata S, Ogihara Y, Honda T, Kon S, Akiyama K, Ishii M. Corticosteroid pulse combination therapy for refractory Kawasaki disease: a randomized trial. *Pediatrics* 2012;129:e17-e23



	<p><b>Formand Flemming Winther Bach</b>, Klinisk Professor, Overlæge, dr. med. Udpeget af Dansk Neurologisk Selskab</p> <p><b>Næstformand Torben Plesner</b>, Professor, overlæge, dr. med. Udpeget af Dansk Hæmatologisk Selskab</p> <p><b>Carsten Heilmann</b>, Overlæge, dr. Med Udpeget af Region Hovedstaden / Dansk Pædiatrisk Selskab</p> <p><b>Klas Raaschou-Jensen</b>, Overlæge Udpeget af Region Sjælland</p> <p><b>Niels Fisker</b>, Specialeansvarlig overlæge, ph.d. Udpeget af Region Syddanmark</p> <p><b>Carsten Schade Larsen</b>, Overlæge, lektor, dr. med. Udpeget af Region Midtjylland</p> <p><b>Henrik Ib Nielsen</b>, Ledende overlæge, professor, dr.med. Udpeget af Region Nordjylland</p> <p><b>Terese Katzenstein</b>, Overlæge, dr. med., ph.d. Udpeget af Dansk Selskab for Infektionsmedicin</p> <p><b>Eva Aggerholm Sædder</b>, Overlæge Udpeget af Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi (DSKF)</p> <p><b>Susanne Weng Rømer</b>, cand. Pharm. Udpeget af Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelsen (DSS)</p> <p><b>Lars Høj Markvardsen</b>, Læge, ph.d. studerende Inviteret af formanden</p>
--	--

**Ændringslog:**

Version:	Dato:	Ændring:
1.0		