

Baggrundsnotat for immunmodulerende behandling af Kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati (CIDP) og Multifokal motorisk neuropati (MMN) 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.

Målgruppe	Relevante afdelinger Lægemiddelkomitéer Sygehusapoteker	
Udarbejdet af	Fagudvalget for behandling med immunglobuliner under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
Godkendt af RADS	30. januar 2014	Version: 1.0 Dokument nr.: 147462 Dato: Februar 2014

1 Formål

Formålet med RADS behandlingsvejledning er at tilvejebringe national konsensus om immunmodulerende behandling til patienter med Kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati (CIDP)/Multifokal motorisk neuropati (MMN) med immunglobulin indenfor sygehussektoren.

Fagudvalget for behandling med immunglobuliner har valgt at udforme flere baggrundsnotater, fordi humant immunglobulin administreres efter forskellige principper på flere diagnosegrupper indenfor flere faglige specialer:

- **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

Kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati (CIDP) og Multifokal Motorisk Neuropati (MMN) er begge kroniske polyneuropatier, der responderer på immunmodulerende behandling i form af intravenøs immunglobulin (IVIG). De fleste kroniske polyneuropatier er i modsætning til CIDP og MMN ikke tilgængelige for kausal behandling, hvorfor identifikation og korrekt diagnosticering af CIDP og MMN er essentiel.

2.2 Patientgrundlag

Årligt diagnosticeres ca. 20 patienter med CIDP og ca. 7 patienter med MMN i Danmark, hvilket betyder, at hhv. 500 og 200 danskere er diagnosticeret med CIDP eller MMN. Da der er tale om sjældne sygdomme er udredning og behandling en højt specialiseret funktion. Udredning af sygdommene kræver klinisk neurofysiologisk ekspertise, og iværksættelse af behandling foregår på neurologiske afdelinger i Odense, Aarhus og på Rigshospitalet. Vedligeholdelsesbehandling foregår derudover på en række samarbejdende afdelinger (Aalborg, Roskilde og Glostrup).

	CIDP+MMN
Antal patienter i alt	500+200
Antal patienter i immunglobulinbehandling	600
Nye patienter	20+7
Nye patienter i immunglobulinbehandling	20+7
Patienter i alt som denne vejledning vedrører	700

3 Lægemedler

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

Baggrundsnotatet omfatter behandling af patienter med følgende lægemidler:

ATC kode	Lægemedler	Adm.vej	Styrke
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 CIDP/MMN

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

4 Metode

4.1 Litteratursøgning og -udvælgelse

Der er foretaget litteratursøgning via Pubmed med søgeordene: "Immunoglobulins [MESH]" AND "Infusions, Subcutaneous [MESH]" OR "Injections, Subcutaneous [MESH]" og "Immunoglobulins, Intravenous [MESH]". Begge søgninger i kombination med "Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy [MESH]" og "Multifocal Motor Neuropathy".

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, Meta-analysis.

Fagudvalget har valgt primært at koncentrere sit arbejde på randomiserede, kontrollerede, kliniske studier (RCT), der beskriver anvendelsen af immunglobulin. I udvalgte tilfælde vil kasuistikker og case-studier også indgå.

4.2 Patienter, interventioner, komparatorer og kritiske effektmål

Immunmodulerende behandling ved CIDP og MMN

"Det kliniske spørgsmål", der ønskes besvaret:

Kan immunglobuliner forbedre muskelstyrke samt disability 6 uger efter behandlingsstart ved CIDP og MMN?

P= CIDP/MMN

I= Immunglobuliner (IV/SC)

C= Placebo/immunsuppressiv behandling (steroid)/plasmaferese

O1= Forbedring på Disability scale indenfor 6 uger

O2= Effekt på muskelstyrke

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

5 Lægemiddelvurdering

5.1 Effekt og bivirkninger

CIDP

Et Cochrane review (omhandlende i alt 287 patienter) fra 2011 har undersøgt effekten af IVIG hos patienter med CIDP (1). Her inddrages i alt 7 RCT, hvoraf 5 studier sammenligner IVIG med placebo (2-6), 1 studie sammenligner med plasmaferese (7) og 1 studie sammenligner med behandling med kortikosteroid (8). Siden 2011 er endnu et studie publiceret, hvor IVIG sammenlignes med kortikosteroid (9). Disse 8 studier danner basis for fagudvalgets vurdering af effekten af IVIG ved CIDP.

Overordnet set er der en signifikant effekt på disability scale, når IVIG behandling sammenlignes med placebo over en periode på 2 til 6 uger. Dette er vist med en relativ risiko på 2.4 (CI: 1.7-3.4) til fordel for IVIG. Desuden er der i et studie påvist effekt i 24 og 48 uger på disability hos 54 % versus 21 % af patienterne samt signifikant effekt på muskelstyrke (6,7 % versus 0,4 %) ved gribefunktion (27 % versus 9 %) ved IVIG versus placebo (3). Det konkluderes desuden, at IVIG er sammenlignelig med plasmaferese og kortikosteroid, når der undersøges for ændringer i disability.

Undersøgelsen fra 2011 med sammenligning af IVIG og kortikosteroid viste, at patienter behandlet med IVIG havde færre bivirkninger og i mindre grad afbrød behandling pga. manglende effekt. Modsat fandt man en mindre tendens til forværring af symptomerne efter

behandlingspause hos de patienter, der havde fået kortikosteroid i forhold til IVIG behandlede (9).

Et studie med sammenligning af to forskellige præparationer af immunglobulin (frysetørret præparat versus Kiovig®) har hos 27 patienter med CIDP ikke vist forskel i effekt eller bivirkninger (10). Det skal desuden påpeges, at frysetørret immunglobulin præparater ikke længere markedsføres i Danmark.

Alternative behandlinger til IVIG ved CIDP er plasmaferese og/eller intravenøs kortikosteroid. Fra European Federation of Neurology Societies (EFNS) er IVIG anbefalet som førstevalgsbehandling af sensorisk og ren motorisk CIDP. Behandling med IVIG er i retningslinjer fra EFNS og Peripheral Nerve Society (PNS) anbefalet som værende 2 g/kg legemsvægt med individualiseret interval (11). Herefter kan man overveje kortikosteroid. Har ingen af disse behandlinger effekt, kan plasmaferese være en mulighed (12).

American Academy of Neurology (AAN) anbefaler, at IVIG bruges ved langtidsbehandling af CIDP. Dosis og behandlingsinterval individualiseres i henhold til klinisk respons. Data er ikke sufficente til at kunne afgøre, om kortikosteroid er ligeværdigt med IVIG.

Brugen af subkutan injektion med immunglobulin (SCIG) ved CIDP er sparsomt beskrevet. Enkelte kasuistikker har vist en gavnlige effekt (13-15) evalueret som manglende relaps af symptomer over uger. Der er til dato kun lavet et RCT om SCIG ved CIDP, hvor SCIG versus placebo over en 12 ugers periode har vist signifikant forskel i muskelstyrke (5 %) versus -14 % og disability til fordel for SCIG (16).

MMN

En Cochrane analyse fra 2009 har gennemgået tre RCT af IVIG versus placebo ved MMN (17). Disse tre studier sammenligner behandling med 2,0-2,5 g/kg/dag givet en gang med evaluering efter 28 dage (18) med behandling givet månedligt over 3 måneder med evaluering efter 4 måneder (19) og behandling med 2 henholdsvis 1 infusion med individuelt interval og med ugentlig evaluering (20). Generelt er outcome ændring i muskelstyrke og forbedring i disability score. Cochrane analysen er lavet på i alt 34 patienter og viser, at muskelstyrke steg hos 78 % af de IVIG behandlede versus 4 % af de placebobehandlede. Disability blev forbedret hos 39 % af IVIG behandlede og 11 % af placebo, hvor forskellen dog ikke var signifikant.

Et nyere dobbelt-blindet, placebo-kontrolleret, cross-over studie fra 2011 på 41 patienter har vist en forbedring i gribestyrke på 34 % til fordel for IVIG. Disability blev signifikant forbedret hos 36 % i IVIG gruppen og 12 % i placebogruppen (21).

Ved MMN er IVIG behandling anbefalet med dosis og interval justeret efter klinisk respons (22).

SCIG ved MMN er undersøgt i to case studier (13,23) og et randomiseret, enkelt-blindet, placebo-kontrolleret, cross-over studie (24). De viser alle øget muskelstyrke, og at SCIG er ligeværdig med IVIG i forhold til vedligeholdelse af muskelstyrke samt forhindret tilbagefald. Endvidere har et opfølgingsstudie på to år vist, at SCIG også på lang sigt vedligeholder muskelstyrke og disability hos MMN-patienter (25).

Bivirkninger

Bivirkningsprofilerne for IVIG er sammenlignelige i henhold til produktresuméerne. I studier, hvor IVIG ved CIDP er sammenlignet med anden behandling (kortikosteroid og plasmaferese), ses et drop-out i kortikosteroid-gruppen som følge af bivirkninger i forhold til ingen drop-out i IVIG gruppen (9). Generelt er der ikke signifikant forskel mellem de to behandlinger, når man kigger på risikoen for udvikling af bivirkninger (8,9).

I studierne af IVIG ved MMN er der ikke rapporteret om alvorlige bivirkninger.

En rapporteret bivirkning ved immunglobulin er udvikling af en reversibel hæmolyse, som kan føre til anæmi. I et studie sammenlignes udvikling af hæmolyse og anæmi hos neurologiske patienter, der får immunglobulin for første gang med patienter i vedligeholdelsesbehandling. Her findes en tendens til mere udtalt hæmolyse ved førstegangsbehandling. Præparaterne Privigen[®] og Kiovig[®] sammenlignes i samme studie, og der findes ingen signifikant forskel på udvikling af hæmolyse (26).

SCIG ved CIDP og MMN er generelt forbundet med få bivirkninger. Begge RCT's om SCIG ved CIDP og MMN har kun rapporteret om bivirkninger relateret til injektionsstederne (16,24). På langt sigt er der ikke rapporteret om bivirkninger (25).

5.2 Værdier og præferencer

På baggrund af ovenstående litteraturgennemgang konkluderer fagudvalget, at immunglobulin er evidensbaseret behandling ved CIDP og MMN. Denne er for CIDP's vedkommende effekt-mæssigt på linje med plasmaferese. Bivirkninger ved plasmaferese sammen med det mere omfattende set-up i forhold til immunglobulin gør, at fagudvalget anbefaler immunglobulin som førstevalgsbehandling.

Generelt finder fagudvalget det fordelagtigt, at præparater til SCIG kan opbevares så længe som muligt ved stuetemperatur og ikke kræves opbevaret på køl. Dette har stor betydning for patienter med CIDP og MMN, idet disse får en stor ugentlig dosis af SCIG og derfor enten skal rekvirere ny medicin ofte, eller have kapacitet til at opbevare store mængder på køl. Fagudvalget finder det desuden fordelagtigt, at SCIG findes i forskellige voluminer, således at dosis kan tilpasses præcist.

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.

Hjemmebehandling med SCIG stiller krav til patientens compliance og patientens forståelse for sygdommen og behandlingen. Patienter overgår til hjemmebehandling efter grundig oplæring af sygeplejerske og efter, at det er vurderet om patient og/eller pårørende kan varetage infusionerne.

Den videnskabelige litteratur og klinisk praksis giver således fagligt belæg for anvendelse af SCIG til vedligeholdelsesbehandling, selvom ingen præparater har myndighedsgodkendt indikation.

Desuden vurderer fagudvalget, at følgende er af betydning for compliance for SCIG:

- Volumen og infusionshastighed
- Holdbarhed i og uden for køleskab

5.4 Patientsikkerhed, herunder lægemiddelhåndtering

Der er forskel på opbevaringsbetingelserne for de forskellige immunglobuliner, både indenfor gruppen af IVIG og for gruppen af SCIG. Et enkelt lægemiddel har forskellige opbevaringsbetingelser afhængig af styrke. De lægemidler, der skal opbevares på køl, kan i perioder opbevares udenfor køl. Denne periode udenfor køl varierer for de forskellige lægemidler. De forskellige opbevaringsbetingelser øger risikoen for forkert opbevaring – især ved skift mellem lægemiddel eller styrke – og kan dermed påvirke patientsikkerheden.

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

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

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 såvel IVIG som SCIG er en dokumenteret behandling ved CIDP og MMN, samt at de retningslinjer, der er gældende fra de europæiske og amerikanske neurologiske selskaber, tillige anbefaler IVIG som 1. valgsbehandling.

Ved begge sygdomme er førstevalget ved behandlingsstart IVIG, og ved CIDP kan kortikosteroid eller plasmaferese forsøges, men har ingen effekt ved MMN (12,22).

Fagudvalget anbefaler så vidt muligt, når patienter er i stabil fase, at vedligeholdelsesbehandling udført som hjemmebehandling med SCIG afprøves, idet det øger patientens autonomi.

I studierne med IVIG ved MMN er der ligestilling på bivirkningsprofilen mellem lægemidlerne ved IV administration.

Fagudvalget kan ikke på baggrund af den gennemgåede litteratur anbefale noget bestemt immunglobulin præparat til intravenøs behandling, da de fleste af studierne har benyttet præparater, hvis præparationsmetode ikke længere er tilgængelig eller præparater, som ikke føres i Danmark. Der er ikke aktuelle kliniske erfaringer, der viser forskel mellem præparaterne.

Fagudvalget vurderer desuden, at anvendelse af immunglobulin præparater til patienter med indikationen CIDP eller MMN, der er i igangværende behandling med et lægemiddel godt kan skifte til et andet lægemiddel medmindre patientens behandling med det hidtil anvendte immunglobulin præparat af patientsikkerhedsmæssige hensyn vurderes at være påkrævet.

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.

Studier af SCIG ved CIDP og MMN er planlagt ud fra et forhold mellem IVIG og SCIG på 1 g : 1 g. Derfor betragtes behandlingerne sammenlignelige indbyrdes som gram/kg legemsvægt.

7 Behandlingskriterier

For CIDP og MMN er kriterierne for behandling, at der via klinisk og elektrofysiologisk undersøgelse findes klare tegn på nervepåvirkning. Nervepåvirkningerne skal opfylde de kriterier, som er opstillet af EFNS/PNS for begge sygdomme, og som er klinisk betydnende i forhold til, at patienten er handicappet i hverdagen.

Kriteriet for initiering af IVIG behandling er for CIDP motorisk affektion. Således er der ikke indikation for behandling ved sensorisk CIDP. Ved MMN er der, efter diagnosen er stillet, indikation for behandling med IVIG.

Dosis for IVIG behandling ved CIDP og MMN er som udgangspunkt 2 g/kg legemsvægt. Intervallet mellem hver behandling er individuel og bestemmes ud fra, hvornår effekten aftager. Fra studier er anbefalet 2 g/kg legemsvægt fordelt over 2 - 5 dage som initialdosis og efter 6 uger 1 g/kg legemsvægt fordelt over 1 - 2 dage hver 3. uge alternativt 2 g/kg legemsvægt fordelt over 1 - 2 dage hver 6. uge.

Til subkutan behandling har de eneste to RCT's ved CIDP og MMN benyttet Subcuvia, men fagudvalget har ikke holdepunkt for, at de øvrige immunglobulin præparater ikke er sammenlignelige i forhold til effekt og bivirkninger.

Dosis ved SCIG behandling er 0,2-0,4 g pr. kg legemsvægt pr. uge. Dette er afhængigt af, hvad patienten tidligere har fået intravenøst.

8 Monitorering af effekten

Effekten monitoreres ved klinisk undersøgelse af neurolog før og efter en IVIG behandling. Der forventes en markant bedring i muskelstyrke over de involverede ekstremiteter. Desuden vil en forbedring i disability score over tid kunne bruges til monitorering. Enkelte steder foretages desuden dynamometrisk kraftmåling til monitorering af muskelstyrke. Desuden kan gribestyrke og gangtest være indiceret.

Et studie, hvor muskelstyrke hos CIDP efter IVIG-behandling vurderes, har vist, at muskelstyrke målt ved isokinetisk dynamometri er maksimal efter 10-14 dage og ikke stiger yderligere (27). Derfor kan dette være et mål for effekten af IVIG.

9 Skiftekræterier

Kriterier for at skifte behandling dels mellem IVIG og SCIG, dels mellem de enkelte præparater vurderes af den enkelte læge på følgende kriterier:

Skift fra IVIG til SCIG:

Påvist effekt af IVIG på muskelstyrke.
Stabil muskelstyrke på vedligeholdelsesbehandling med IVIG.
Stabil dosis og interval af IVIG behandling.
Compliance til at kunne varetage hjemmebehandling med SCIG.

Skift af præparat:

Oplever patienten uacceptable bivirkninger eller manglende respons kan præparatskift forsøges. Det formodes desuden, at ca. 5-10 % af CIDP og MMN patienter, der responderer på IVIG, ikke responderer på SCIG, hvorfor IVIG kan være eneste behandlingsmulighed.

Adm.vej	Dosering	Skiftekræterier
IV	Initialdosis: 0,4 g/kg legemsvægt i 5 dage	Effekt på muskelstyrke 2 uger efter første infusion
IV	Vedligeholdelsesdosis hver 3. - 10. uge: 1-2 g/kg legemsvægt over 2-5 dage	Effekt på muskelstyrke Stabil dosis IVIG Compliance til hjemmebehandling
SC	Vedligeholdelsesdosis hver uge: Individuel baseret på IVIG dosis og interval	Manglende effekt af SCIG Bivirkninger til injektion

10 Seponeringskræterier/Behandlingsvarighed

Behandlingsvarigheden er afhængig af ændringer i patientens disability. Det anbefales, at man under IVIG behandling ved CIDP årligt forsøger at forlænge intervallet mellem infusionerne, for at vurdere om patienten fortsat har adækvat respons, da 30 % af patienterne vil remittere og ikke længere have behov for behandling. Ved SCIG ved CIDP vil en reduktion af den ugentlige dosis ligeledes kunne være en indikator for, om der fortsat er respons på behandlingen.

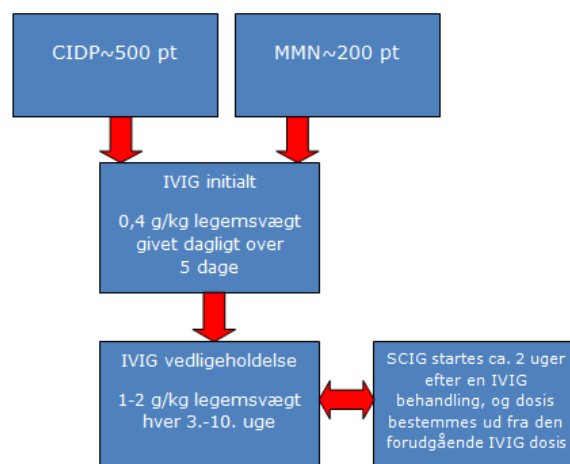
Ved MMN ses der sjældent remission, hvorfor der ikke skal udvises den samme årvågenhed med hensyn til forsøgsvis seponering eller dosisreduktion. Dog kan man, hvis patienten er i stabil fase, forsøge at forlænge intervallerne mellem IVIG infusioner eller reducere ugentlig SCIG dosis.

11 Algoritme

I retningslinjerne fra EFNS/PNS ved CIDP og MMN gives IVIG behandling med udgangspunkt som 0,4 g/kg legemsvægt dagligt over 5 dage (11,28). Den kliniske praksis i Danmark er, at dosis og interval afhænger af den enkelte patients respons på behandling ud fra lægefaglig vurdering af muskelstyrke og funktionsnedsættelse (disability). Ofte vil behandling med 1-2 g/kg legemsvægt hver 3. til 10. uge være tilstrækkeligt for at opnå et tilfredsstillende klinisk respons.

Effekten evalueres ved måling af muskelstyrke efter 2 uger. Intervallet mellem IVIG behandlinger er individuelt bestemt og veksler mellem 3 og 10 uger. For fortsat at få effekt af IVIG, kan der forsøges øgning i antallet af intervaller. Det anbefales, at dette ved behandling af CIDP gøres ca. en gang årligt for fortsat at dokumentere respons på behandlingen.

Skift til SCIG kan foretages, når der er påvist effekt af IVIG på muskelstyrke, og patienten er stabil. SCIG opstartes ca. 2 uger efter en IVIG infusion, og dosis bestemmes ud fra den forudgående IVIG dosis.



Såfremt der ikke er effekt af IVIG ved CIDP, må der overvejes intravenøs kortikosteroid behandling eller plasmaferese. Ved MMN er der ikke dokumenterede alternative behandlinger.

Præparat	Dosering*	Varighed
IVIG	2 g/kg legemsvægt fordelt over 2 – 5 dage	Initialdosis
IVIG	1 g/kg legemsvægt hver 3. uge fordelt over 1 - 2 dage <i>alternativt</i> 2 g/kg legemsvægt hver 6. uge fordelt over 1 -2 dage	Vedligeholdelsesbehandling
<i>eller</i>		
SCIG	0,2 – 0,4 g/kg legemsvægt hver uge	Vedligeholdelsesbehandling

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

12 Monitorering af lægemiddelforbruget

Immunglobulin behandling af CIDP og MMN er i Danmark centraliseret til de neurologiske afdelinger i Aarhus, Odense, Rigshospitalet samt samarbejdende afdelinger (Aalborg, Roskilde og Glostrup).

Fagudvalget anbefaler, at forbruget af immunglobulin ved CIDP/MMN monitoreres via disse afdelinger. Dette kan gøres via de elektroniske medicineringsystemer med identifikation af den enkelte patient, der har modtaget behandling. Hvis det ikke er muligt at identificere patienterne via disse, kan identifikation via diagnosekoder eller journalaudits benyttes.

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 Revurderingskriterier

Fagudvalget anbefaler, at kriterier 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 studier, som påviser signifikant bedre effekt af et behandlingsalternativ sammenlignet med immunglobulin, på de ovenfor nævnte parametre.

14 Referencer

- (1) Eftimov F, Winer JB, Vermeulen M, de Haan R, van Schaik IN. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Jan 21;(1):CD001797. doi(1):CD001797.
- (2) Hahn AF, Bolton CF, Zochodne D, Feasby TE. Intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Brain* 1996 Aug;119 (Pt 4)(Pt 4):1067-1077.
- (3) Hughes RA, Donofrio P, Bril V, Dalakas MC, Deng C, Hanna K, et al. Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2008 Feb;7(2):136-144.
- (4) Mendell JR, Barohn RJ, Freimer ML, Kissel JT, King W, Nagaraja HN, et al. Randomized controlled trial of IVIg in untreated chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology* 2001 Feb 27;56(4):445-449.
- (5) Vermeulen M, van Doorn PA, Brand A, Strengers PF, Jennekens FG, Busch HF. Intravenous immunoglobulin treatment in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a double blind, placebo controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993 Jan;56(1):36-39.
- (6) Thompson N, Choudhary P, Hughes RA, Quinlivan RM. A novel trial design to study the effect of intravenous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol* 1996 Mar;243(3):280-285.
- (7) Dyck PJ, Litchy WJ, Kratz KM, Suarez GA, Low PA, Pineda AA, et al. A plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 1994 Dec;36(6):838-845.
- (8) Hughes R, Bensa S, Willison H, Van den Bergh P, Comi G, Illa I, et al. Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 2001 Aug;50(2):195-201.
- (9) Nobile-Orazio E, Cocito D, Jann S, Uncini A, Beghi E, Messina P, et al. Intravenous immunoglobulin versus intravenous methylprednisolone for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2012 Jun;11(6):493-502.
- (10) Kuitwaard K, van den Berg LH, Vermeulen M, Brusse E, Cats EA, van der Kooi AJ, et al. Randomised controlled trial comparing two different intravenous immunoglobulins in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010 Dec;81(12):1374-1379.
- (11) Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society-First Revision. *J Peripher Nerv Syst* 2010 Mar;15(1):1-9.

- (12) Van den Bergh PY, Hadden RD, Bouche P, Cornblath DR, Hahn A, Illa I, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society - first revision. *Eur J Neurol* 2010 Mar;17(3):356-363.
- (13) Koller H, Schroeter M, Feischen H, Hartung HP, Kieseier BC. Subcutaneous self-infusions of immunoglobulins as a potential therapeutic regimen in immune-mediated neuropathies. *J Neurol* 2006 Nov;253(11):1505-1506.
- (14) Lee DH, Linker RA, Paulus W, Schneider-Gold C, Chan A, Gold R. Subcutaneous immunoglobulin infusion: a new therapeutic option in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2008 Mar;37(3):406-409.
- (15) Cocito D, Serra G, Falcone Y, Paolasso I. The efficacy of subcutaneous immunoglobulin administration in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy responders to intravenous immunoglobulin. *J Peripher Nerv Syst* 2011 Jun;16(2):150-152.
- (16) Markvardsen LH, Debost JC, Harbo T, Sindrup SH, Andersen H, Christiansen I, et al. Subcutaneous immunoglobulin in responders to intravenous therapy with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Eur J Neurol* 2013 May;20(5):836-842.
- (17) van Schaik IN, van den Berg LH, de Haan R, Vermeulen M. Intravenous immunoglobulin for multifocal motor neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 Apr 18;(2)(2):CD004429.
- (18) Federico P, Zochodne DW, Hahn AF, Brown WF, Feasby TE. Multifocal motor neuropathy improved by IVIg: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 2000 Nov 14;55(9):1256-1262.
- (19) Leger JM, Chassande B, Musset L, Meininger V, Bouche P, Baumann N. Intravenous immunoglobulin therapy in multifocal motor neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Brain* 2001 Jan;124(Pt 1):145-153.
- (20) Van den Berg LH, Kerkhoff H, Oey PL, Franssen H, Mollee I, Vermeulen M, et al. Treatment of multifocal motor neuropathy with high dose intravenous immunoglobulins: a double blind, placebo controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995 Sep;59(3):248-252.
- (21) Koski CL, Beydoun SR, Schiff R, Oh M, Ngo L, Leibl H, et al. Efficacy, Safety, and Tolerability of Intravenous Gammaglobulin (IGIV, 10%) in a Phase 3, Randomized, Placebo-controlled, Cross-Over Trial for the Treatment of Multifocal Motor Neuropathy (MMN). *Neurology* 2012;April 27, 78(Meeting Abstracts 1):PL02.002.
- (22) Patwa HS, Chaudhry V, Katzberg H, Rae-Grant AD, So YT. Evidence-based guideline: intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2012 Mar 27;78(13):1009-1015.
- (23) Eftimov F, Vermeulen M, de Haan RJ, van den Berg LH, van Schaik IN. Subcutaneous immunoglobulin therapy for multifocal motor neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2009 Jun;14(2):93-100.

- (24) Harbo T, Andersen H, Hess A, Hansen K, Sindrup SH, Jakobsen J. Subcutaneous versus intravenous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy: a randomized, single-blinded cross-over trial. *Eur J Neurol* 2009 May;16(5):631-638.
- (25) Harbo T, Andersen H, Jakobsen J. Long-term therapy with high doses of subcutaneous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy. *Neurology* 2010 Oct 12;75(15):1377-1380.
- (26) Markvardsen LH, Christiansen I, Harbo T, Jakobsen J. Hemolytic anemia following high dose intravenous immunoglobulin in patients with chronic neurological disorders. *Eur J Neurol* 2013 Nov 4.
- (27) Harbo T, Andersen H, Jakobsen J. Acute motor response following a single IVIG treatment course in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2009 Apr;39(4):439-447.
- (28) Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society-first revision. *J Peripher Nerv Syst* 2010 Dec;15(4):295-301.

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

Ændringslog:

Version:	Dato:	Ændring:
1.0		