

RAPPORT

2018

SYSTEMATISK LITTERATURSØK MED SORTERING
Immunglobulin for kronisk
utmattelsessyndrom
(CFS/ME)

Utgitt av Folkehelseinstituttet. Område for helsetjenester
Tittel Immunglobulin for kronisk utmattelsessyndrom (CFS/ME): Systematisk litteratursøk med sortering.
English title Immunoglobulin for chronic fatigue syndrome (CFS/ME): systematic reference list.
Institusjon Folkehelseinstituttet
Ansvarlig Camilla Stoltenberg, direktør
Forfattere Ingvild Kirkehei, *forskningsbibliotekar, Folkehelseinstituttet*
ISBN 978-82-8082-959-7
Publikasjonstype Litteratursøk med sortering
Antall sider 16 (18 inkludert vedlegg)
Oppdragsgiver Norges ME-forening
Emneord(MeSH) Fatigue Syndrome, Chronic; Immunoglobulins
Sitering Kirkehei I. Immunglobulin for CFS/ME kronisk utmattelsessyndrom. Litteratursøk med sortering. [Immuno globulin for chronic fatigue syndrome CFS/ME: systematic reference list]. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2018.

Innhold

INNHold	4
HOVEDFUNN	5
KEY MESSAGES	6
FORORD	7
BAKGRUNN	8
Systematisk litteratursøk med sortering	8
Randomiserte kontrollerte studier og systematiske oversikter	8
Formål	9
METODE	10
Inklusjonskriterier	10
Litteratursøk	10
Artikkelutvelging og sortering	10
RESULTATER	12
Systematiske oversikter	12
Randomiserte kontrollerte studier	13
KOMMENTAR	15
REFERANSER	16
VEDLEGG	17
Vedlegg 1: Søkestrategi	17

Hovedfunn

Folkehelseinstituttet fikk i oppdrag av Norges Myalgisk Encefalopati Forening å utføre et litteratursøk for å identifisere mulig relevante forskningspublikasjoner om effekten av immunglobulin for personer med kronisk utmattelsessyndrom CFS/ME.

Metode

Vi utførte et systematisk litteratursøk etter randomiserte kontrollerte studier og systematiske oversikter publisert til juni 2017, og valgte ut potensielt relevante studier. Vi sorterte referansene etter årstall og samlet dem i en referanseliste. Vi vurderte ikke studienes metodiske kvalitet og oppsummerte ikke studienes resultater.

Resultat

- Vi identifiserte syv randomiserte kontrollerte studier som undersøkte effekten av immunglobulin for personer med kronisk utmattelsessyndrom CFS/ME. Studiene var publisert mellom 1986 og 1999.
- Vi identifiserte åtte systematiske oversikter som inkluderte studier om effekter av immunglobulin.

Vi presenterer referanser til studiene supplert med internettenker til sammendrag og eventuell fulltekst.

Tittel: Immunglobulin for kronisk utmattelsessyndrom CFS/ME.

Publikasjonstype:

Systematisk litteratursøk med sortering

Systematisk litteratursøk med sortering er resultatet av å

- søke etter relevant litteratur ifølge en søkestrategi og
- eventuelt sortere denne litteraturen i grupper presentert med referanser

Svarer ikke på alt:

- Ingen kritisk vurdering av studienes kvalitet
- Ingen analyse eller sammenfatning av studiene
- Ingen anbefalinger

Hvem står bak denne publikasjonen?

Folkehelseinstituttet har gjennomført oppdraget etter forespørsel fra Norges ME-forening

Når ble litteratursøket utført?

Juni 2017

Key messages

The Norwegian Institute of Public Health was commissioned by the Norwegian Myalgic Encephalopathy Association to perform a literature search followed by sorting of relevant research on the effect of immunoglobulin for chronic fatigue syndrome (CFS/ME).

Method

We performed a systematic literature search for randomized controlled trials published up to June 2017 and sorted relevant references according to publication year.

Results

- We identified seven randomized controlled trials published between 1986 and 1999
- We identified eight relevant systematic reviews.

We did not assess the methodological quality of the studies, nor did we summarize the results. We present references to the studies with links to the studies' abstracts or fulltext.

Title:
Immunoglobulin for chronic fatigue syndrome CFS/ME: systematic reference list

Type of publication:
Systematic reference list
A systematic reference list is the result of a search for relevant literature according to a specific search strategy. The references resulting from the search are categorised and presented with citations.

Doesn't answer everything:
- No critical appraisal of study quality
- No analysis or synthesis of the studies
- No recommendations

Publisher:
Norwegian Institute for Public Health

Updated:
Last search for studies:
June 2017.

Forord

Folkehelseinstituttet, område for helsetjenester, fikk i oppdrag av Norges Myalgisk Encefalopati Forening å utføre et litteratursøk med påfølgende sortering av forskningspublikasjoner om effekten av immunglobulin for personer med kronisk utmattelsesyndrom CFS/ME.

Oppdraget er utført av Ingvild Kirkehei, Folkehelseinstituttet, område for helsetjenester. Takk til seniorforsker Lillebeth Larun, Folkehelseinstituttet, for innspill.

Når forskningsfunn benyttes som beslutningsgrunnlag, bør det tas utgangspunkt i tilgjengelig forskning med best mulig kvalitet. Studiedesign, utførelse og analyser påvirker vår tillit til studienes resultat. I dette arbeidet har vi ikke lest de inkluderte artiklene i fulltekst eller vurdert den metodiske kvaliteten av dem. I vedlegget til Folkehelseinstituttets håndbok "Slik oppsummerer vi forskning" finnes det sjekklister som kan brukes til å vurdere den metodiske kvaliteten av ulike typer studier. Sjekklister kan være gode hjelpemidler i det videre arbeidet med å ta stilling til forskningens kvalitet, herunder gyldighet og troverdighet. Håndboken med sjekklister er tilgjengelig på nettsiden til FHI <https://www.fhi.no/kk/oppsummert-forskning-for-helsetjenesten/slik-oppsummerer-vi-forskning/>.

Kjetil Brurberg
Avdelingsdirektør

Ingvild Kirkehei
Prosjektleder

Bakgrunn

Kronisk utmattelsessyndrom CFS/ME er en sykdom uten sikker og entydig etiologi (1). «Pasientgruppen er heterogen, men pasientene har til felles at de har en langvarig, betydelig, og til tider invalidiserende utmattelse og karakteristiske tilleggssymptomer. Utmattelsen forverres av mental, sosial eller fysisk anstrengelse og lindres ikke som normalt av hvile. Forverrelsen kan være forsinket med timer eller mer, og restitusjonstiden er forlenget. Generaliserte smerter, søvnforstyrrelser og kognitive problemer er noen av de typiske tilleggssymptomene» (1, s.9).

Noen pasienter med kronisk utmattelsessyndrom tilbys behandling med immunglobulin. Immunglobulin er en gruppe proteiner i blodet som virker som antistoffer og som er viktig for kroppens forsvar mot infeksjoner (2;3). Ved immunglobulinbehandling tilføres immunglobuliner til blodet. Denne typen behandling brukes ved en rekke autoimmune tilstander og andre sykdommer (2). CFS/ME er ikke en indikasjon for bruk av immunglobulin, men behandlingen brukes «off label» som eksperimentell behandling (4). Gammaglobuliner er en undergruppe av globulinene, som utgjør ca. 30 % av blodserums proteiner (5). Det er denne typen immunglobulin som gis til personer med kronisk utmattelsessyndrom CFS/ME, og selges i Norge under merkenavnet Gammanorm (4). Effekten av immunglobulin for personer med CFS/ME er imidlertid usikker, og i dette notatet har vi samlet tilgjengelig vitenskapelig dokumentasjon.

Systematisk litteratursøk med sortering

Ved systematisk litteratursøk med sortering gjennomfører vi systematiske litteratursøk for en gitt problemstilling. Et systematisk litteratursøk er et søk der informasjonsinnhenting er planmessig og begrunnet. Søket skal fange opp så mye relevant litteratur som mulig og det skal være dokumentert og etterprøvbart (6). Resultatene fra søket blir grundig gjennomgått for å sortere ut ikke-relevante referanser og relevante referanser vises i listeform. Vi gjennomfører ingen metodisk kvalitetsvurdering av artiklene og vi sammenstiller ikke resultatene.

Randomiserte kontrollerte studier og systematiske oversikter

I denne rapporten viser vi til randomiserte kontrollerte studier og systematiske oversikter.

I en randomiserte kontrollert studie (RCT) er deltakerne tilfeldig fordelt (randomisert) til en tiltaks- og kontrollgruppe. Resultatene blir vurdert ved å sammenlikne utfall i tiltaksgruppen og kontrollgruppen. En fordel ved en RCT er at den tilfeldige fordelingen av deltakere til gruppene i teorien sikrer at gruppene er like med hensyn til demografiske og sykdomsspesifikke variabler, samt forvekslingsfaktorer (7).

En systematisk oversikt oppsummerer resultater fra en eller flere primærstudier, med utgangspunkt i et klart definert forskningsspørsmål. Oversikten bruker systematiske og eksplisitte metoder for å identifisere, utvelge velge ut og kritisk vurdere relevant forskning, samt for å samle inn og analysere data fra studiene som er inkludert i oversikten. En systematisk oversikt søker å svare på om et tiltak er effektivt og sikkert og hvem som eventuelt kan ha nytte av det (8).

Formål

Formålet med notatet er å gi en oversikt over randomiserte kontrollerte studier og systematiske oversikter om effekten av immunglobulin for personer med kronisk utmattelsessyndrom CFS/ME.

Metode

Vi utførte et systematiske litteratursøk etter randomiserte kontrollerte studier og systematiske oversikter. Søkeresultatet ble gjennomgått i henhold til på forhånd definerte inklusjonskriterier.

Inklusjonskriterier

Vi inkluderte studier som oppfylte følgende kriterier:

Populasjon:	Personer med kronisk utmattelsessyndrom CFS/ME
Intervensjon:	Behandling med immunglobulin (gammanorm)
Kontroll:	Annen eller ingen behandling
Utfall:	Ingen studier ble ekskludert basert på utfall
Studiedesign:	Randomiserte kontrollerte studier og systematiske oversikter
Språk:	Ingen avgrensning på språk

Litteratursøk

Forskningsbibliotekar Ingvild Kirkehei utførte systematiske søk i følgende databaser: MEDLINE, Embase, PsycINFO, Epistemonikos, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), HTA Database, Cochrane CENTRAL, ISI Web of Science, Clinical Trials.gov og WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP).

Søket var sammensatt av emneord og tekstord for CFS/ME og immunglobulin og ble avgrenset med filter for randomiserte kontrollerte studier og systematiske oversikter. Søket ble ikke avgrenset til språk eller publikasjonsår.

Søket ble utført i juni 2017. Fullstendig søkestrategi finnes i vedlegg 1.

I tillegg til databasesøk, gikk vi gjennom referanselister fra systematiske og usystematiske oversiktsartikler om behandling av CFS/ME.

Artikkelutvelging og sortering

En person gjennomgikk søkeresultatet og valgte ut relevante referanser.

Vi tok kun utgangspunkt i publikasjonenes tittel og sammendrag for å velge ut og sortere referansene. Det betyr at vi kan ha inkludert referanser som ved lesing av fulltekst viser seg å være irrelevante i forhold til inklusjonskriteriene og at vi kan ha utelatt relevante referanser. Vi har ikke vurdert studienes metodiske kvalitet eller sammenstilt resultatene.

Resultater

Søket resulterte i totalt 150 referanser. Av disse fant vi syv mulig relevante randomiserte kontrollerte studier. Studiene var publisert mellom 1986 og 1999. Vi fant åtte mulig relevante systematiske oversikter som inkluderte en eller flere studier om effekten av immunglobulin. Oversiktene var publisert mellom 2001 og 2016.

På grunn av opphavsrettsregler viser vi ikke studienes sammendrag. Studiene må leses i fulltekst for detaljert informasjon om metoder og resultater. Hver referanse inneholder internettlenke til sammendrag og fulltekst der denne er tilgjengelig.

Systematiske oversikter

Oversiktene er sortert etter årstall for publisering.

1. Collatz A, Johnston SC, Staines DR, Marshall-Gradisnik SM. **A Systematic Review of Drug Therapies for Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis**. Clinical Therapeutics 2016;38(6):1263-71.e9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27229907>
2. Beth Smith ME, Haney E, McDonagh M, Pappas M, Daeges M, Wasson N, et al. **Treatment of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: A systematic review for a National Institutes of health pathways to prevention workshop**. Annals of Internal Medicine 2015;162(12):841-50. <http://annals.org/aim/article/2322801/treatment-myalgic-encephalomyelitis-chronic-fatigue-syndrome-systematic-review-national-institutes>
3. Knight SJ, Scheinberg A, Harvey AR. **Interventions in pediatric chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: A systematic review**. Journal of Adolescent Health 2013;53(2):154-65. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23643337>
4. Chambers D, Bagnall AM, Hempel S, Forbes C. **Interventions for the treatment, management and rehabilitation of patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: An updated systematic review**. Journal of the Royal Society of Medicine 2006;99(10):506-20. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1592057/>
5. Maquet D, Demoulin C, Crielaard JM. **Chronic fatigue syndrome: a systematic review**. Annales de Readaptation et de Medecine Physique 2006;49(6):418-27.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016860540600095X?via%3Dihub>

6. Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, Ballou M, Berger M, Bonilla FA, 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.** Journal of Allergy and Clinical Immunology 2006;117(4 SUPPL.):S525-S53.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674906001783?via%3Dihub#bib283>
7. Cho HJ, Hotopf M, Wessely S. **The placebo response in the treatment of chronic fatigue syndrome: A systematic review and meta-analysis.** Psychosomatic Medicine 2005;67(2):301-13.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0022550/>
8. Whiting P, Bagnall AM, Sowden AJ, Cornell JE, Mulrow CD, Ramirez G. **Interventions for the treatment and management of chronic fatigue syndrome: A systematic review.** Journal of the American Medical Association 2001;286(11):1360-8.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11560542>

Oversiktene inkluderte ikke flere randomiserte kontrollerte studier om temaet enn de vi identifiserte i vårt søk.

Randomiserte kontrollerte studier

Studiene er sortert etter årstall for publisering.

1. Rowe KS. **Five-year follow-up of young people with chronic fatigue syndrome following the double blind randomised controlled intravenous gammaglobulin trial.** Journal of Chronic Fatigue Syndrome 1999;5(3-4):97-107.
http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1300/J092v05n03_08
2. Rowe KS. **Double-blind randomized controlled trial to assess the efficacy of intravenous gammaglobulin for the management of chronic fatigue syndrome in adolescents.** Journal of Psychiatric Research 1997;31(1):133-47.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9201655>
3. Vollmer-Conna U, Hickie I, Hadzi-Pavlovic D, Tymms K, Wakefield D, Dwyer J, et al. **Intravenous immunoglobulin is ineffective in the treatment of patients with chronic fatigue syndrome.** American Journal of Medicine 1997;103(1):38-43.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9236484>
4. Springer RE, Wray BB and Latham JE. **A double blind, placebo controlled study of intravenous gammaglobulin (GG) in the treatment of chronic fatigue syndrome (CFS).** Annals of allergy 1992;68:76.

Sammendrag ikke tilgjengelig

5. Lloyd A, Hickie I, Wakefield D, Boughton C, Dwyer J. **A double-blind, placebo-controlled trial of intravenous immunoglobulin therapy in patients with chronic fatigue syndrome.** American Journal of Medicine 1990;89(5):561-8.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2146875>
6. Peterson PK, Shepard J, Macres M, Schenck C, Crosson J, Rechtman D, et al. **A controlled trial of intravenous immunoglobulin G in chronic fatigue syndrome.** American Journal of Medicine 1990;89(5):554-60.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2239975>
7. DuBois RE. **Gamma globulin therapy for chronic mononucleosis syndrome.** AIDS Res 1986;2 Suppl 1:S191-5.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2435296>

Kommentar

Litteratursøket var avgrenset til randomiserte kontrollerte studier og systematiske oversikter. Vi viser i tillegg til to kunnskapsbaserte kliniske oppslagsverk, UptoDate og BMJ Best Practice (9;10). Her behandles spørsmålet om effekten av immunglobulin, og forfatterne refererer til både randomiserte kontrollerte studier og kasuistikker.

Referanser

1. Nasjonal veileder. Pasienter med CFS/ME: Utredning, diagnostikk, behandling, rehabilitering, pleie og omsorg. Oslo: Helsedirektoratet; 2014.
2. Immunglobulin: Store medisinske leksikon [oppdatert 25. feb. 2017; lest 11. aug. 2017]. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/immunglobulin>
3. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, Chinen J, Chinn IK, Dorsey M, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2017;139(3 Supplement):S1-S46.
4. Immunglobuliner og ME: Norges ME-forening [lest 28.06.2017]. Tilgjengelig fra: <http://www.me-foreningen.info/for-pasienter/behandling/immunglobuliner-og-me/>
5. Gammaglobuliner: Store medisinske leksikon [oppdatert 5. jun. 2014; lest 11. aug. 2017]. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/gammaglobuliner>
6. Haraldstad AMB, Christophersen E. Litteratursøk og personlige referansedatabaser. I: Laake P, Olsen BR, Breien HB, red. Forskning i medisin og biofag. Oslo: Gyldendal akademisk; 2008. s. 147-86.
7. Folkehelseinstituttet. Orddliste [oppdatert 2010; lest 13. des. 2017]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/kk/oppsummert-forskning-for-helsetjenesten/ordliste-/>.
8. Folkehelseinstituttet. Slik oppsummerer vi forskning [oppdatert 4. okt. 2014; lest 13. des. 2017]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/kk/oppsummert-forskning-for-helsetjenesten/slik-oppsummerer-vi-forskning/>.
9. Chronic fatigue syndrome. Emerging treatments. Other drug therapies. BMJ Best Practice [oppdatert Nov. 2017; lest]. Tilgjengelig fra: <http://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/277/emergingtxs#referencePop117>
10. Treatment of chronic fatigue syndrome (systemic exertion intolerance disease: UptoDate [oppdatert Nov 2017; lest 11 aug 2017]. Tilgjengelig fra: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-chronic-fatigue-syndrome-systemic-exertion-intolerance-disease?source=search_result&search=chronic%20fatigue%20syndrome&selectedTitle=3~150#H6

Vedlegg

Vedlegg 1: Søkestrategi

Søketreff totalt: 232

Søketreff totalt etter dublettkontroll: 150

Dato for søk: 26.06.2017

MEDLINE, Embase, PsycINFO (Ovid samsøk)

- Embase 1980 to 2017 Week 26
- MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present
- PsycINFO 1806 to June Week 3 2017

Søketreff: MEDLINE 51, Embase 95, PsycINFO 1

1. Fatigue Syndrome, Chronic/
2. 1 use ppez
3. Chronic Fatigue Syndrome/
4. 3 use emez
5. Chronic Fatigue Syndrome/
6. 5 use psych
7. (chronic fatigue* or fatigue syndrome* or myalgic* encephalomyelit* or myalgic encephalopath* or CFIDS or CFS* or system* exertion* intolerance disease* or SEID).tw.
8. or/2,4,6-7
9. (random* or double-blind* or placebo or trial or (controlled adj3 trial) or quasirandom*).tw.
10. exp clinical trial/ use ppez or controlled clinical trial/ use ppez or exp randomized controlled trial/ use ppez or controlled clinical trial/ use emez or randomized controlled trial/ use emez or Clinical Trials/ use psych
11. 9 or 10
12. (((systematic* or evidence or integrative) adj3 review*) or meta-analys* or metaanal*).mp. or (pubmed or medline or ((systematic* or database*) adj3 search*)).tw.
13. (meta analysis or "systematic review").md. use psych
14. 12 or 13

15. exp immunoglobulins/ use ppez or exp immunoglobulin/ use emez or exp immunoglobulin antibody/ use emez or immunoglobulins/ use psyh or gamma globulin/ use psyh or (immunoglobulin* or gammaglobulin* or globulin*).tw.

16. 8 and 11 and 15

17. 8 and 14 and 15

18. 16 or 17

ISI Web of Science

Søketreff: 46

TOPIC: ("chronic fatigue*" or "fatigue syndrome*" or "myalgic* encephalomyelit*" or "myalgic encephalopath*" or CFIDS or CFS* or "system* exertion* intolerance disease*" or SEID) AND TOPIC: (immunoglobulin* or immunoglobulin* or gammaglobulin* or globulin*) AND TOPIC: (random* or placebo or trial)

Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, ESCI Timespan=All years

Epistemonikos

Søketreff: 5

Title or abstract: ("chronic fatigue*" OR "fatigue syndrome*" OR "myalgic* encephalomyelit*" OR "myalgic encephalopath*" OR CFIDS OR CFS* OR "system* exertion* intolerance disease*" OR SEID) AND (immunoglobulin* OR immunoglobulin* OR gammaglobulin* OR globulin*)

Cochrane Library

Søketreff: CENTRAL 32, Cochrane Reviews 0, DARE 2, HTA 0

- #1 MeSH descriptor: [Fatigue Syndrome, Chronic] explode all trees
- #2 (chronic-fatigue* or fatigue-syndrome* or myalgic*-encephalomyelit* or myalgic-encephalopath* or CFIDS or CFS* or system*-exertion*-intolerance-disease* or SEID):ti,ab,kw in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols)
- #3 (chronic-fatigue* or fatigue-syndrome* or myalgic*-encephalomyelit* or myalgic-encephalopath* or CFIDS or CFS* or system*-exertion*-intolerance-disease* or SEID) in Other Reviews, Trials, Technology Assessments and Economic Evaluations
- #4 #1 or #2 or #3
- #5 MeSH descriptor: [Immunoglobulins] explode all trees
- #6 (immunoglobulin* or gammaglobulin* or globulin*):ti,ab,kw in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols)
- #7 (immunoglobulin* or gammaglobulin* or globulin*) in Other Reviews, Trials, Technology Assessments and Economic Evaluations
- #8 #5 or #6 or #7
- #9 #4 and #8

Utgitt av Folkehelseinstituttet

Oktober 2018

Postboks 4404 Nydalen

NO-0403 Oslo

Telefon: 21 07 70 00

Rapporten kan lastes ned gratis fra

Folkehelseinstituttets nettsider

www.fhi.no