

RAPPORT

2021

FORENKLET METODEVURDERING - KARTLEGGING

Effekt og forbruk av humant immunglobulin

Utgitt av Folkehelseinstituttet
Område for helsetjenester

Tittel Effekt og forbruk av humant immunglobulin: Forenklet metodevurdering – kartlegging

English title Efficacy and consumption of human immunoglobulin: rapid health technology assessment - scoping review

Ansvarlig Camilla Stoltenberg, direktør

Forfattere Severin Zinöcker, prosjektleder
Hilde Ristad
Liv Merete Brynildsen Reinar
Aase Britt Holmboe
Gunn Eva Næss

ISBN 978-82-8406-254-9

Prosjektnummer ID2020_114

Publikasjonstype Forenklet metodevurdering - kartlegging

Antall sider 57 (98 inkludert vedlegg)

Oppdragsgiver Bestillerforum for nye metoder

Emneord (MeSH) Immunoglobulins, Systematic review, Scoping review

Sitering Zinöcker S, Ristad H, Reinar LMB, Holmboe AB, Næss GE. Effekt og forbruk av humant immunglobulin: Forenklet metodevurdering – kartlegging. [Efficacy and consumption of human immunoglobulin: rapid health technology assessment - scoping review] –2021. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2021.

Innhold

INNHold	3
HOVEDBUdSKAP	5
SAMMENDRAG	6
KEY MESSAGES	9
EXECUTIVE SUMMARY (ENGLISH)	10
FORORD	13
INNLEDNING	15
Beskrivelse av problemet	15
Beskrivelse av tiltaket	16
Hvorfor er det viktig å utføre denne kartleggingen?	18
Mål	19
METODE	20
Problemstillinger	20
Systematisk kartlegging	20
Prosjektplan og arbeidsprosess	21
Kartlegging av effektstudier	21
Kartlegging av forbruk i Norge	25
RESULTATER	26
Kartlegging av forskning om effekt av immunglobulin	26
Forbruk av immunglobulin i Norge og kostnader	35
DISKUSJON	40
Hovedfunn	40
Er kunnskapsgrunnlaget dekkende og kan vi stole på resultatene?	41
Begrensninger ved denne metodevurderingen	42
Resultatenes betydning for praksis	43
Kunnskapshull og eventuelt videre arbeid	44
KONKLUSJON	46
REFERANSER	47
VEDLEGG 1: SØKESTRATEGI	58
Søkestrategi for systematiske oversikter	58

Søkestrategi for kontrollerte, ikke-kontrollerte og pågående studier	58
VEDLEGG 2: EKSKLUDERTE STUDIER LEST I FULLTEKST	62
Systematiske oversikter eller metodevurderinger med eksklusjonsårsak	62
Primærstudier med eksklusjonsårsak	64
VEDLEGG 3: RESULTATER FRA INKLUDERTE SYSTEMATISKE OVERSIKTER (ENGLISH)	65
VEDLEGG 4: FORBRUK AV HUMANT IMMUNGLOBULIN I NORGE	95

Hovedbudskap

Humant immunglobulin er utvunnet fra blodplasma og kan brukes i behandling av mange sykdommer og lidelser. For noen tilstander er effekt av behandling dokumentert. For andre sykdommer er en mulig gunstig virkning usikker. Tilgangen til legemidlene er avhengig av bloddonasjoner og kan dermed være begrenset.

Bestillerforum for nye metoder ba oss kartlegge forskning på effekt av humant immunglobulin. Videre skulle vi finne ut av behandlingsområder der forbruket av disse legemidlene i Norge øker og hvor det er variasjon mellom helseforetakene. Vi samarbeidet med Sykehusinnkjøp HF og en gruppe eksperter fra ulike fagområder.

- Vi inkluderte 63 systematiske oversikter og fire primærstudier som undersøkte effekt av immunglobulin hos pasienter som er aktuelle for denne typen behandling i norsk praksis.
- For mange tilstander hvor immunglobulin brukes som behandling er forskning på effekt svært begrenset.
- Forbruket av humant immunglobulin har økt med 55 % og innkjøpskostnadene med 119 % fra 2016 til 2020.
- I enkelte fylker ble det brukt nesten tre ganger så mye immunglobulin som i fylker med lavest forbruk i 2020.
- Immunglobulin var mest brukt ved hematologiske og nevrologiske tilstander, samt primær og sekundær immunsvikt, som til sammen utgjorde 87 % av alle behandlinger i 2020.

Et mulig arbeid med prioritering av pasientgrupper i Norge kan støtte seg på internasjonale retningslinjer og anbefalinger.

Tittel

Effekt og forbruk av humant immunglobulin: Forenklet metodevurdering – kartlegging

Publikasjonstype

Metodevurdering (kartlegging)

Hvem står bak denne publikasjonen?

Område for helsetjenester, Folkehelseinstituttet

Når ble litteratursøket avsluttet?

Juni 2021

Deltakere i ekspertgruppen

Børre Fevang, overlege, Oslo Universitetssykehus

Henrik Hjorth-Hansen, overlege og avdelingssjef, St. Olavs hospital

Mari Hoff, overlege, St. Olavs hospital

Silje Helland Kaada, overlege, Haukeland universitetssjukehus

Alexander Leiva, overlege, Haukeland universitetssjukehus

Harald Steinum, overlege, St. Olavs hospital

Christian Vedeler, overlege, Haukeland universitetssjukehus

Sammendrag

Innledning

Humant immunglobulin er fremstilt av plasma fra blodgivere. Disse legemidlene består av antistoffer som kan beskytte mot infeksjoner og blir brukt for å behandle mange tilstander, blant annet medfødt (primær) immunsvikt og immunsvikt som følge av annen behandling eller sykdom (sekundær), samt autoimmune og inflammatoriske sykdommer. Ved noen tilstander er behandlingen livsnødvendig, mens i andre tilfeller finnes det andre behandlingsmuligheter.

I Norge brukes humant immunglobulin innen fagområdene immunologi, hematologi, nevrologi, revmatologi, hudsykdommer, barne- og infeksjonsmedisin, samt i forbindelse med behandling av kreft og transplantasjoner. Legemidlene gis intravenøst eller subkutant. For noen pasienter er behandlingen gjentakende og livslang, som ved behandling av primær immunsvikt. Ved andre tilstander, for eksempel den nevrologiske sykdommen Guillain-Barré syndrom, benyttes immunglobulin som akutt behandling. I situasjoner med legemiddelknapphet vil det kunne oppstå et behov for å prioritere pasienter eller pasientgrupper.

Tilgangen til humant immunglobulin er begrenset og kan være usikker da fremstillingen er avhengig av bloddonasjoner. Norge er ikke selvforsynt med humant immunglobulin, men er i stor grad avhengig av donasjoner i andre land, først og fremst USA. Kostnadene er høye og bruk av legemidlene øker i Norge og globalt.

Mål

Hensikten med dette arbeidet er å kartlegge hva som finnes av publisert forskning på effekt av humant immunglobulin ved utvalgte sykdommer og tilstander hvor disse legemidlene benyttes i Norge. Videre skal denne forenklede metodevurderingen kartlegge forbruket av og kostnader knyttet til humant immunglobulin i Norge, samt belyse mulige variasjoner i bruk mellom fagområdene og de ulike helseforetakene.

Metode

Vi avgrenset denne metodevurderingen til å kartlegge forskningslitteraturen på virkning av humant immunglobulin hos pasientgrupper som får disse legemidlene i norsk praksis. Vi utarbeidet en liste over relevante sykdommer i samarbeid med eksterne eksperter. For disse tilstandene søkte vi etter oppsummert forskning (systematiske oversikter og metodevurderinger) fra de siste fem årene og etter primærstudier der vi ikke fant oppsummerte studier.

Vi hentet ut data fra de inkluderte oversiktsartiklene og gjengir resultater i tabeller slik de er presentert i oversiktene. Vi utførte ikke egne analyser. Vi vurderte ikke eksplisitt kvaliteten på de inkluderte oversiktene eller primærstudiene og heller ikke vår tillit til resultatene.

Folkehelseinstituttet samarbeidet med Sykehusinnkjøp HF for å beregne forbruk av humant immunglobulin i Norge. Her brukte vi data fra Farmastat og Sykehusapotekenes legemiddelstatistikk. Vi analyserte både forbruk og kostnader på nasjonalt nivå fra 2016 til 2020. For å undersøke mulige geografiske forskjeller, kartla vi forbruket i alle norske fylker. Her presenterer vi både det totalte forbruket og forbruket i forhold til befolkningstall. Vi beregnet også omfanget av bruken innenfor ulike fagområder med tall fra innsatsstyrt finansiering.

Resultater

Vi inkluderte 63 systematiske oversikter og fire primærstudier som omhandler effekt av immunglobulin ved de tilstandene som behandles i Norge. For flere sykdommer finnes det dokumentasjon på klinisk effekt fra randomiserte kontrollerte studier. For andre tilstander er denne dokumentasjonen begrenset til kohortstudier, pasientserier og kasuistikker.

Forbruket av humant immunglobulin har økt med 55 % mellom 2016 og 2020. Både intravenøs og subkutan bruk øker. Fra 2019 til 2020 var økningen noe lavere enn i de foregående årene. Tall for 2021 antyder at det årlige forbruket vil være lavere sammenlignet med 2020.

Forbruket er opp mot tre ganger høyere i fylkene med høyest forbruk (Nordland, Troms og Finnmark) sammenlignet med fylkene med lavest forbruk (Trøndelag, Vestland) i forhold til størrelsen på befolkningen.

Humant immunglobulin forskrives mest innen fagområdene hematologi, nevrologi og immunologi, som til sammen utgjorde 87 % av all pasientbehandling i 2020. Pasienter som fikk intravenøst immunglobulin dette året hadde som oftest en hematologisk eller nevrologisk sykdom, primær eller sekundær immunsvikt. Subkutan immunglobulin, som kan administreres av pasienten selv og dermed ikke krever sykehusinnleggelse, benyttes hovedsakelig for immunologiske tilstander.

Diskusjon

For mange tilstander hvor immunglobulin brukes som behandling er forskning på effekt svært begrenset. For tilstander som forekommer sjeldent kan det være vanskelig å gjennomføre robuste effektstudier.

Både forbruket av humant immunglobulin og kostnader knyttet til legemidlene har økt betydelig i Norge i perioden 2016 til 2020. Økningen fra 2019 til 2020 var mindre sammenlignet med det foregående årene. Foreløpige tall for 2021 tyder på at det totale forbruket vil være mindre enn i 2020 og kan ha vært påvirket av covid-19-pandemien.

Mindre tilgang til bloddonasjoner på verdensbasis kan ha vært med på å øke kostnadene.

Vi forventer en ytterligere økning i forbruk av humant immunglobulin i årene som kommer. For eksempel vil et stigende antall pasienter få immunsvikt etter behandling for kreftsykdom. I en mulig fremtidig mangelsituasjon vil ikke alle pasienter kunne få humant immunglobulin.

Utviklingen i Norge er i tråd med et stigende forbruk ellers i Skandinavia, i andre europeiske land og globalt. Våre analyser viser at legemidlene forskrives ulikt i ulike deler av Norge. Vi tror at de regionale forskjellene i medisinsk praksis til dels skyldes manglende nasjonale retningslinjer.

Ved et eventuelt videre arbeid på dette området anser vi det som nødvendig å inkludere anbefalinger for bruk i tillegg til å vurdere effektdokumentasjon. Eksisterende internasjonale anbefalinger for behandling er i stor grad basert på klinisk erfaring, blant andre avveielser. Hvis en overordnet prioritering skal utvikles, bør den spenne over alle relevante fagdisipliner.

Konklusjon

Vi fant effektdokumentasjon for diagnoser som har indikasjon for behandling med humant immunglobulin. Vi fant forskning på effekt også for sykdommer som i dag behandles *off-label*, det vil si uten at det foreligger indikasjon. For slike tilstander er effektdokumentasjonen som regel svært begrenset.

Forbruket av humant immunglobulin i Norge har økt med 55 % mellom 2016 til 2020. Kostnadene økte med 119 % i samme periode. Mest immunglobulin brukes innen fagområdene hematologi, nevrologi og immunologi. Legemidlene brukes ikke likt i hele Norge. I de nordlige fylkene var forbruket av immunglobulin nærmere tre ganger så høyt som i fylker med lavest forbruk i fjor.

Key messages

Human immunoglobulin is derived from blood plasma and can be used to treat a variety of diseases. For some conditions, treatment efficacy is documented. For other diseases, a beneficial clinical effect is uncertain. The availability of human immunoglobulin depends on blood donations and is therefore limited.

The National System for Managed Introduction of New Health Technologies in Norway asked us to summarize research evidence on the efficacy of human immunoglobulin. Furthermore, we were asked to identify therapeutic areas where the consumption of these drugs in Norway is increasing and where there is variation between health trusts. We collaborated with The Norwegian Hospital Procurement Trust and a group of experts from different clinical fields.

- We included 63 systematic reviews and 4 primary studies that investigated the efficacy of immunoglobulin in patients who receive this treatment in Norwegian medical practice.
- For many conditions that are being treated with immunoglobulin, research on its efficacy is limited.
- The amount of human immunoglobulin used has increased by 55 % and incurred expenses by 119 % from 2016 to 2020.
- In some Norwegian counties, almost three times as much immunoglobulin had been used compared to counties with the lowest consumption in 2020.
- Immunoglobulines were mostly used for hematological, neurological and immunological diseases, making up 87 % of all treatments in 2020.

A possible prioritization of patient populations in Norway can build on existing guidelines and recommendations in other countries.

Title Efficacy and consumption of human immunoglobulin: rapid health technology assessment - scoping review -----
Publication type Rapid health technology assessment (scoping review) -----
Publisher The Norwegian Institute of Public Health -----
Updated Our latest search for studies was performed in June 2021 -----
Members of the expert group Børre Fevang, senior consultant, Oslo University Hospital Henrik Hjorth-Hansen, senior consultant and department director, St. Olavs Hospital Mari Hoff, senior consultant, St. Olavs Hospital Silje Helland Kaada, senior consultant, Haukeland University Hospital Alexander Leiva, senior consultant, Haukeland University Hospital Harald Steinum, senior consultant, St. Olavs Hospital Christian Vedeler, overlege, Haukeland University Hospital

Executive summary (English)

Introduction

Human immunoglobulin is produced from plasma derived from blood donors. These drugs consist of antibodies that can protect against infections and are used to treat a wide variety of diseases, among others hereditary (primary) immunodeficiencies and deficiencies following other treatment or diseases (secondary), as well as autoimmune and inflammatory diseases. For some conditions, the treatment is lifesaving, while for other diseases alternative treatment options exist.

In Norway, human immunoglobulin is used in the medical fields of immunology, hematology, neurology, rheumatology, skin diseases, pediatric and infectious disease, as well as treatment of malignancies and transplantation. The drugs are administered intravenously or subcutaneously. Some patients may receive repeated and lifelong treatment, for example in the case of primary immunodeficiency. For other conditions, for example the neurological disease Guillain-Barré syndrome, immunoglobulin is an acute treatment. In situations with limited supply, there may be a need to prioritize patients or patient groups.

The availability of human immunoglobulin is limited and may be uncertain as its production depends on blood donations. Norway is not self-sufficient with human immunoglobulin, but depends to a large extent on donations in other countries, first and foremost in the USA. The costs are high and the use of these medicines is increasing in Norway and globally.

Objective

We aimed to conduct a scoping review of the clinical research literature on the efficacy of human immunoglobulin in a selection of diseases and conditions where these drugs are currently used in Norway. With this rapid health technology assessment, we mapped the consumption of and costs incurred by human immunoglobulin use in Norway. We further aimed to unveil possible variations in use by geographical regions and between clinical disciplines.

Method

We limited the scope of this health technology assessment to map the evidence base of efficacy in patients who receive human immunoglobulin in Norwegian medical practice. We developed a list of relevant diseases in co-operation with external experts. For the selected conditions, we searched for review literature (systematic reviews and health

technology assessments) published during the past five years and for primary studies where we could not find reviews.

We extracted data from the included reviews and present them in tables as the results were reported in the original reviews. We have not conducted our own analyses. We have not explicitly assessed the quality of the included reviews and studies. We have not made confidence judgements in the results.

The Norwegian Institute of Public Health co-operated with The Norwegian Hospital Procurement Trust and calculated the consumption of human immunoglobulin in Norway. Here, we used data from *Farmastat* and *Sykehusapotekenes legemiddelstatistikk*, respectively. We analysed both consumption and costs on a national level from 2016 to 2020. To investigate possible geographical differences, we mapped consumption at county level. Here, we present both absolute figures and consumption relative to population size. We also gathered data from the *innsatsstyrt finansiering* («effort driven financing») database and calculated consumption in different medical fields.

Results

We included 63 systematic reviews and 4 primary studies that summarize the efficacy of immunoglobulin in conditions treated in Norway. For some diseases, efficacy has been explored in randomised controlled trials. For many conditions, research evidence is limited to cohort studies, case series and case reports.

The consumption of human immunoglobulin has increased by 55 % between 2016 and 2020. Both intravenous and subcutaneous use is on the rise. From 2019 to 2020, this increase was lower than during the previous years. Data for 2021 point to a reduction in annual usage compared to 2020.

Total consumption is up to three times higher in counties that use the largest volume of immunoglobulin (Nordland, Troms and Finnmark) compared with counties where their use is lowest (Trøndelag, Vestland) adjusted for population size.

Human immunoglobulin is most used in the fields of hematology, neurology and immunology, which together made up for 87 % of all patients treated in 2020. Patients who received intravenous immunoglobulin that year most frequently suffered from a hematological or neurological disease, primary or secondary immunodeficiency. Subcutaneous immunoglobulin, which can be self-administered in outpatient treatment, is mostly used for immunological conditions.

Discussion

For many conditions where immunoglobulin is used as treatment, research evidence of its efficacy is insufficient. Many conditions are rare and to conduct robust effect studies can therefore be difficult.

Both consumption of human immunoglobulin and costs associated with these medicines have increased substantially in Norway between 2016 and 2020. The increase from 2019 to 2020 was lower compared to previous years. Preliminary numbers for 2021 indicate a lower annual consumption than during the year of 2020 and may have been impacted by the COVID-19 pandemic. Less availability of blood donations globally may have contributed to the increase in costs.

We expect the consumption of human immunoglobulin to increase further in years to come, for example among patients with immunodeficiencies following cancer treatment. In a possible future shortage of these drugs, there may not be enough human immunoglobulin available for all patients.

This development is in line with the overall increasing usage in Scandinavia, in other European countries and globally. Our analyses show variable prescribing patterns for these drugs within Norway. We believe that regional differences in medical practice in part are due to the lack of national guidelines.

If further efforts are to be taken in this domain, we believe it is necessary to include recommendations for use in addition to an assessment of research evidence. Existing international guidelines for their use rely heavily on clinical experience, among other factors. International guidelines can be adapted to the Norwegian context. If priority settings are to be developed, they should cover all relevant medical disciplines.

Conclusion

We found evidence of efficacy for diagnoses that are indicated for treatment with human immunoglobulin. We identified research on their efficacy also for diseases that at present are treated off-label, that is for unapproved indications. For such conditions, the evidence of efficacy is usually very limited.

The consumption of human immunoglobulin in Norway has increased by 55 % between 2016 and 2020. Their costs have increased by 119 % during the same period. Immunoglobulin is mostly used within the medical disciplines of hematology, neurology and immunology. These medicines are not uniformly used throughout Norway. In the northernmost counties, total immunoglobulin consumption was almost three times as high as in counties with least usage during the past year.

Forord

Område for helsetjenester ved Folkehelseinstituttet (FHI) har utarbeidet en forenklet metodevurdering - kartlegging på oppdrag (ID2020_114) fra Bestillerforum for nye metoder (1). På bakgrunn av økt immunglobulinbruk i Norge og en samtidig global knapphet av legemidlet har Bestillerforum for nye metoder bedt FHI om 1) å kartlegge dokumentasjonsgrunnlaget for effekt ved ulike sykdommer og tilstander og 2) å fremskaffe oversikt over bruk av immunglobulin i Norge, samt forskjeller i bruk mellom behandlingsområder og helseforetak (jfr. møte i Bestillerforum for nye metoder den 23. november 2020, sak 210-20, tilgjengelig på <https://nyemetoder.no/metoder/humant-immunglobulin>).

Prosjektgruppen ved FHI har utarbeidet metodevurderingen i samarbeid med Aase-Britt Holmboe, rådgiver ved Sykehusinnkjøp HF. Vi har rådført oss med en bredt sammensatt gruppe av kliniske eksperter på relevante fagområder. I tillegg har vi innhentet informasjon fra klinikere ved andre fagmiljøer hvor immunglobulin brukes, og fra Octapharma AS, en kommersiell tilbyder av humant immunglobulin i Norge.

Bidragsytere

Arbeidsgruppen har bestått av Liv Merete Brynildsen Reinar, seniorrådgiver ved FHI; Aase-Britt Holmboe, fagrådgiver analyse ved Divisjon legemidler, Sykehusinnkjøp HF; Gunn Eva Næss, forskningsbibliotekar ved FHI; Hilde Risstad, seniorrådgiver ved FHI og Severin Zinöcker, seniorrådgiver og prosjektleder ved FHI.

Ekspertgruppen har bestått av Børre Fevang, overlege ved Seksjon for klinisk immunologi og infeksjonsmedisin, Oslo Universitetssykehus, Helse Sør-Øst RHF; Henrik Hjorth-Hansen, overlege og avdelingssjef ved Avdeling for blodsykdommer, Medisinsk avdeling, St. Olavs hospital, Helse Midt RHF; Mari Hoff, overlege ved Klinikk for ortopedi, revmatologi og hudsykdommer, St. Olavs hospital, Helse Midt RHF; Silje Helland Kaada, overlege ved Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin, Haukeland universitetssykehus, Helse Vest RHF; Alexander Leiva, overlege ved Seksjon for infeksjonssjukdommar, Medisinsk avdeling, Haukeland universitetssykehus, Helse Vest RHF; Harald Steinum, overlege ved Avdeling for infeksjonssykdommer, Medisinsk klinikk, St. Olavs hospital, Helse Midt RHF og Christian Vedeler, overlege ved Nevrologisk avdeling, Haukeland universitetssykehus, Helse Vest RHF.

Martin Lerner, avdelingsdirektør ved FHI, har gjort kritiske vurderinger og gitt konstruktive innspill underveis.

Vi takker alle ekspertene for nyttige innspill og godt samarbeid. Takk til Jan Cezary Sitek, overlege og seksjonsleder ved Seksjon for hudsykdommer, og Anne Karin Brigtsen, overlege ved Nyfødteintensiv avdeling, begge ved Oslo Universitetssykehus, for verdifull informasjon om bruk av humant immunglobulin i deres respektive fagfelt. Vi vil også takke Guri Snøfugl, seniorrådgiver ved Helsedirektoratet, for godt samarbeid og nyttig informasjon om koding i innsatsstyrt finansiering. Videre takker vi Tor-Einar Svae og John Erik Ørn fra Octapharma AS for sine bidrag med relevant bakgrunns litteratur og for å ha delt sin kunnskap og erfaring med oss. Til slutt går en takk til Kjetil Brurberg, avdelingsdirektør ved FHI, for kritisk vurdering av rapporten.

Interessekonflikter

Alle forfattere oppgir at de ikke har noen interessekonflikter. Alle deltakere i den rådgivende ekspertgruppen oppgir at de ikke har noen interessekonflikter.

Logg

Bestillingsdato: 12. november 2020

Prosjektoppstart med kliniske eksperter: 3. mars 2021

Rapport godkjent med kommentarer: 23. november 2021

Rapport oversendt til Bestillerforum for nye metoder: 1. desember 2021

Leveransetid fra oppstartsmøte med fageksperter: 273 dager

FHI tar det fulle ansvaret for innholdet i rapporten.

Kåre Birger Hagen
fagdirektør

Martin Lerner
avdelingsdirektør

Severin Zinöcker
prosjektleder

Innledning

Beskrivelse av problemet

Humant immunglobulin er fremstilt av plasma fra bloddonasjoner. Av ulike årsaker varierer tilgangen til disse legemidlene over tid (2;3). Det globale forbruket har økt betydelig de seneste årene og er forventet å stige ytterligere i årene som kommer (3). Forbruket øker også i Norge (se nedenfor).

Plasma som brukes til å fremstille slike og andre legemidler kommer i hovedsak (85 til 90 %) fra plasmaferese. En liten andel (10 til 15 %) kommer fra fullbloddonasjoner (2;3). Plasmaferese gir størst plasmavolum, da donasjoner kan gjøres hyppigere og volumet per donasjon er større. Produksjonsprosessen er komplisert og strengt regulert for å ivareta sikkerhet og kvalitet på produktene (4-8).

Norge er ikke selvforsynt med humant immunglobulin. Norske blodbanker bidrar med plasma fra fullbloddonasjoner til utvinningen av legemidler (antistoffer når det gjelder humant immunglobulin) ved fraksjonering. Plasmaferese ville øke bidraget til fremstilling av plasmaderiverte legemidler, noe som diskuteres i fagmiljøet innen immunologi og transfusjonsmedisin i Norge (personlig kommunikasjon med Silje Helland Kaada).

Fraksjonering av plasma skjer i land utenfor Norge. USA har i mange år vært den største leverandøren av blodplasma og sto for hele 65 % av plasma for fraksjonering på verdensbasis i 2017 (3;9). Til sammenligning sto Europa for cirka 15 % og Sør-Amerika og Afrika for cirka 1 % hver. Store deler av verden, inkludert Norge, er dermed avhengig av import av plasmaderiverte legemidler.

Regulatoriske forhold, for eksempel hyppighet og varighet av donasjoner, muligheter for markedsføring mot og rekruttering av givere, mulighet til å kompensere dem økonomisk, og infrastruktur er faktorer som bidrar til skjevheter i global produksjon og fordeling. I Europa er det kun få land, blant annet Tyskland, Ungarn og Østerrike, som tillater betaling for donasjoner av blodplasma (3). Disse landene står for en høyere andel donasjoner enn land med ubetalte donorer (3). I Norge er blodgiving ubetalt, og donasjon av blod eller plasma er dermed ikke forbundet med et økonomisk insentiv.

Større etterspørsel etter humant immunglobulin kan komme av et økende antall pasienter som kan ha behov for behandlingen, at flere typer sykdommer og dermed flere pasientgrupper behandles, også der det ikke er godkjent indikasjon for humant immunglobulin (*off-label*), samt langvarige behandlingsperioder ved kroniske tilstander. Når

etterspørselen blir større enn tilgangen, eller det tilkommer begrensninger i produksjons- eller forsyningsleddet, kan det oppstå mangel på disse legemidlene. En knapphet på slike legemidler vil også kunne ramme Norge. Helsevesenet kan komme i en situasjon hvor enkelte pasientgrupper må prioriteres for behandling fremfor andre.

Samtidig som dette arbeidet foregikk har vi sett slike utfordringer som følge av *corona virus disease of 2019* (covid-19) (4-8). Etterspørselen etter plasmaderiverte legemidler til behandling for covid-19 har økt globalt, samtidig som antall bloddonasjoner har sunket. Forbruket av humant immunglobulin har ikke økt under den pågående pandemien i 2020 og 2021 (se nedenfor).

Beskrivelse av tiltaket

Humant immunglobulin ble introdusert på 1950-tallet som intramuskulær injeksjon hos pasienter med medfødt antistoffmangel (3;10). Små doser av behandlingen var livreddende for disse pasientene. Utover 1980-tallet ble immunglobulin kommersielt tilgjengelig som intravenøs behandling og etter hvert også som subkutan injeksjon (10).

Immunmodulerende og substitusjonsbehandling

Humant immunglobulin brukes ved et stort antall sykdommer og tilstander, enten for å erstatte en mangel på naturlige antistoffer (substitusjonsbehandling) eller for å påvirke naturlig forekommende antistoffer (immunmodulerende behandling) ved autoimmune eller betennelsessykdommer (11).

Immunglobulin fra friske blodgivere vil inneholde et bredt spektrum av spesifikke antistoffer mot patogene organismer og fremmede antigener. Behandlingen medfører et stort antall antistoffer som vil gjenkjenne et mangfold av infeksjoner og bidra til et fungerende immunforsvar. Pasienter med medfødt (primær) immunsvikt eller immunsvikt som følge av annen behandling eller sykdom (sekundær immunsvikt) er ikke i stand til å lage slike livsviktige antistoffer selv. Derfor vil det medisinske behovet for behandling av immunsvikt, for eksempel etter behandling for revmatiske lidelser eller kreft og i forbindelse med transplantasjon, som oftest være kronisk. Her kan vi forvente at bruken av immunglobulin vil øke.

Tilføring av immunglobulin kan også motvirke uønskede immunreaksjoner, for eksempel ved autoimmunitet og betennelse, ved en rekke hematologiske, nevrologiske og revmatologiske lidelser. Den immunmodulerende virkningen er lite forutsigbar og vil påvirke ulike deler av immunforsvaret (12;13). Behovet for å endre pasientens immunforsvar kan være akutt og forbigående, for eksempel ved primær immun trombocytopeni eller autoimmun hemolytisk anemi, men også mer kronisk, eksempelvis ved enkelte nevropatier. For noen av tilstandene finnes det gode behandlingsalternativer som kan bidra til å redusere etterspørselen etter humant immunglobulin.

Terapiområder

I Norge brukes humant immunglobulin innen fagområdene immunologi, hematologi, nevrologi, revmatologi, hudsykdommer, barne- og infeksjonsmedisin, samt i forbindelse med behandling av kreft og transplantasjoner (vår kommunikasjon med kliniske eksperter). Noen av sykdommene er livstruende og har humant immunglobulin som eneste behandlingsmulighet. For andre sykdommer er immunglobulin aktuelt kun dersom annen behandling ikke har ønsket eller tilstrekkelig effekt.

Behandlingen gis både som akutt behandling, som for eksempel ved den nevrologiske tilstanden Guillain-Barré syndrom, og som livslang behandling, som for eksempel ved sekundær immunsvikt etter kreftbehandling.

Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har godkjent bruk av immunglobulin ved følgende indikasjoner (5;7):

Substitusjonsbehandling

- Primær immunsvikt med nedsatt antistoffproduksjon
- Sekundær immunsvikt hos pasienter med alvorlige eller tilbakevendende infeksjoner, utilstrekkelig effekt av annen antimikrobiell behandling og påvist spesifikk antistoffvikt eller serum IgG < 4 g/L
- Hypogammaglobulinemi og tilbakevendende bakterielle infeksjoner hos pasienter med kronisk lymfatisk leukemi, hvor profylaktisk antibiotikabehandling ikke har virket eller er kontraindisert
- Hypogammaglobulinemi og tilbakevendende bakterielle infeksjoner hos pasienter med myelomatose
- Hypogammaglobulinemi i forbindelse med allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon

Immunmodulerende behandling

- Primær immun trombocytopeni (ITP) hos pasienter med høy risiko for blødning eller før kirurgi for å korrigere antall blodplater
- Dermatomyositt behandlet med immunsuppressiver, inkludert kortikosteroider, eller ved intoleranse for slike legemidler
- Guillain-Barré syndrom (GBS)
- Kawasaki sykdom
- Kronisk autoimmun nevropati (*chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*, CIDP)
- Multifokal motorisk nevropati (MMN)

Fra andre land vet vi at humant immunglobulin benyttes ved et stort antall andre tilstander (11) uten at det foreligger indikasjon (*off label*).

Administrasjon og dosering

Pasienten får immunglobulin som infusjonsvæske ved intravenøs eller subkutan sprøyte. Intravenøst immunglobulin (IVIG) er det kun helsepersonell og ikke pasienten selv som kan gi. Subkutan immunglobulin (*subcutaneous immunoglobulin*, SCIG) kan

pasienten injisere selv. Hvilken formulering det forskrivende helsepersonell velger er avhengig av flere faktorer, deriblant indikasjon, praktiske forhold og pasientens preferanser. De nordiske landene er blant landene med høyest bruk av SCIG.

Stort sett får pasienten den samme dosen, enten legemidlet går i blodet eller under huden. Dosering er blant annet avhengig av indikasjon, pasientens kroppsvekt og respons. Det er vanlig å bruke høyere doser ved immunmodulerende behandling enn ved substitusjonsbehandling. Det finnes anbefalinger for dosering, men ofte titreres og tilpasses doseringen individuelt blant annet basert på behandlingsrespons.

Internasjonale retningslinjer og anbefalinger

I Storbritannia er det gjort en omfattende utarbeidelse av nasjonale anbefalinger for bruk av immunglobulin, planer for prioritering ved en eventuell mangelsituasjon og etablering av en nasjonal database (14). Programmet ble startet i 2006 og har som formål å sikre tilgang til humant immunglobulin og en kunnskapsbasert forskrivning.

Retningslinjer for England og Wales finnes for spesifikke fagområder, og flere er under utarbeidelse (15;16). Retningslinjene inneholder en oversikt over indikasjoner der legemidlene kan brukes, kriterier for bruk, eventuelle andre behandlingsalternativer, anbefalinger for dosering og for prioritering ved en mangelsituasjon. Regionale eksperter må godkjenne bruk basert på prioriteringer for gitte diagnoser. Databasen inneholder nå informasjon om omtrent 100 000 pasienter og rapporter fra dette arbeidet publiseres årlig. Arbeidet har ført til ønskede resultater, blant annet mindre forbruk og endringer i forskrivningspraksis (17).

Også i Canada pågår et større arbeid på humant immunglobulin. *Institut national d'excellence en santé et en services sociaux* (INESSS) har utarbeidet kliniske retningslinjer for optimal bruk av legemidlene innenfor fagområdene immunologi (18), hematologi (19), nevrologi (20), revmatologi (21) og dermatologi (22). En del av arbeidet er systematiske oversikter over klinisk effekt ved utvalgte sykdommer innenfor disse fagområder. INESSS jobber også med en nasjonal prioriteringsplan i situasjoner med mangel på disse legemidlene (23;24).

I Australia skal myndighetene sikre at offentlig finansiert bruk av immunglobulin er basert på kunnskap om effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet (25). Pilotprosjekter med metodevurderinger på utvalgte medisinske tilstander er underveis.

Hvorfor er det viktig å utføre denne kartleggingen?

Bruken av humant immunglobulin har økt i Norge de siste årene. En situasjon med global knapphet på disse legemidlene vil påvirke både pris og tilgjengelighet i Norge, og kan føre til behov for prioritering av pasientgrupper.

Mål

Hensikten med denne kartleggingen var 1) å skaffe en oversikt over forskning på klinisk effekt av humant immunglobulin for pasientgrupper som får denne behandlingen, og 2) å beregne forbruk av humant immunglobulin på nasjonalt og regionalt nivå og fordelt på ulike fagområder.

Metode

Denne rapporten består av to deler:

- 1) Systematisk kartlegging av klinisk effektdokumentasjon ved sykdommer og tilstander som behandles med humant immunglobulin i Norge
- 2) Analyse av forbruk av humant immunglobulin i Norge

Problemstillinger

- 1) Kartlegging av effekt:
 - Hvilke sykdommer og tilstander behandles med humant immunglobulin i Norge?
 - Hva finnes av effektdokumentasjon for ovennevnte sykdommer?
- 2) Kartlegging av forbruk:
 - Hvor mye humant immunglobulin benyttes i Norge i dag, og hvordan har forbruket og kostnadene endret seg over tid?
 - Hva er fordelingen mellom intravenøs og subkutan bruk?
 - Hvordan er forbruket fordelt i de ulike geografiske regioner?
 - Hvordan er forbruket fordelt på ulike fagområder?

Systematisk kartlegging

Vi utarbeidet en systematisk kartlegging over et utvalg av sykdommer som er aktuelle for behandling med immunglobulin i Norge. I utarbeidelsen av kartleggingen har vi brukt systematiske og eksplisitte metoder som beskrevet i Folkehelseinstituttets metodebok (26) for å identifisere, velge ut og beskrive relevant forskningslitteratur.

En slik kartlegging er en type kunnskapsoppsummering som kartlegger og narrativt beskriver forskningsgrunnlaget på et bestemt temaområde (27;28). En kartlegging inkluderer ikke analyser og synteser av studienes forskningsresultater eller vurdering av tilfitt til den samlede dokumentasjonen, og er følgelig ikke egnet til å gi klare svar på for eksempel spørsmål om klinisk nytte av et tiltak (29). Hensikten med kartleggingen er å belyse komplekse konsepter, å avdekke forskningshull eller å avgjøre om det er hensiktsmessig å utføre en systematisk oversikt eller metodevurdering om et avgrenset spørsmål (27).

Vi gjør oppmerksom på at vi her ikke har vurdert den metodiske kvaliteten av utvalgt litteratur, men har kun sammenfattet og gjengitt resultater fra de identifiserte studiene.

Prosjektplan og arbeidsprosess

Først utarbeidet vi en prosjektplan (ikke publisert). Kliniske eksperter fra fagområder hvor immunglobulin var antatt mest brukt ble rekruttert gjennom Nye metoder. Vi hadde innledende møter med ekspertene for å skaffe oss mer innsikt i gjeldende klinisk praksis og for å få innspill om relevante indikasjoner.

Vi etablerte et samarbeid med Sykehusinnkjøp HF for å få bistand til å hente ut data på forbruk. Vi drøftet ulike kilder for dataauthenting og typen informasjon som var ønskelig og mulig å innhente. I tillegg diskuterte vi metoder for å kvalitetssikre tallene for å skaffe mest mulig pålitelig informasjon om forbruk i Norge.

Vi hadde også kontakt med representanter fra Octapharma AS som gav oss nyttig informasjon og delte sin innsikt i det globale immunglobulinmarkedet, statistikk og relevante rapporter med oss.

Under arbeidet kom det tidlig fram at en fullstendig liste over potensielle indikasjoner som kan tenkes behandlet med humant immunglobulin vil være både for omfattende og lite hensiktsmessig. Humant immunglobulin brukes ved et stort antall sykdommer og tilstander i ulike medisinske fagområder. Hvordan disse legemidlene brukes er i stadig utvikling (se Internasjonale retningslinjer og anbefalinger i Innledningen).

Det var utfordrende å skaffe oss god oversikt over relevante diagnoser og gjeldende medisinsk praksis. Vi valgte å avgrense oppdraget til de sykdommene og tilstandene hvor behandling med humant immunglobulin er aktuelt for pasienter i Norge i dag, men heller ikke denne listen vil være fullstendig og det er mulig at enkelte relevante tilstander mangler.

Vi hadde fortløpende dialog med Sykehusinnkjøp HF og ekspertgruppen for å sikre at oppdragets formål var ivaretatt.

Kartlegging av effektstudier

Basert på innspill fra ekspertene innen fagområdene immunologi, infeksjonsmedisin, nevrologi, hematologi, og revmatologi utviklet vi en liste over relevante sykdommer etter gjeldende praksis i Norge. Underveis identifiserte vi ytterligere tilstander innen pediatri og dermatologi som var beskrevet i litteraturen og tok kontakt med klinikere fra disse fagområdene. Basert på deres vurdering inkluderte vi flere relevante sykdommer hvor humant immunglobulin brukes. Vi inkluderte også covid-19 som en relevant diagnose, selv om ekspertene ikke hadde rådet oss til det. Den endelige listen er fremstilt i Tabell 1 nedenfor.

I første omgang søkte vi etter systematiske oversikter over intervensjonsstudier og metodevurderinger (*health technology assessments*) fra de siste fem årene (se Vedlegg 1:

Søkestrategi) som omhandlet relevante diagnoser (Tabell 1). Etter en første vurdering og utvelgelse av relevante studier så vi at vi manglet oppsummert effektdokumentasjon for Goods syndrom (thymom med immunsvikt) og akutt disseminert encephalomyelitt (ADEM). Vi søkte derfor etter kvantitative primærstudier som belyser behandlingseffekt hos disse to pasientgruppene (se Vedlegg 1: Søkestrategi). Senere oppdaget vi at en av de systematiske oversiktene (30) hadde inkludert pasienter med blant annet ADEM. Derfor brukte vi ikke primærstudiene som omhandlet ADEM fra vårt andre litteratursøk.

Inklusjonskriterier

Studiedesign i prioritert rekkefølge:

1. Systematiske oversikter
2. Metodevurderinger

For pasientpopulasjoner (enkelte sykdomsdiagnoser) der vi ikke fant systematiske oversikter eller metodevurderinger, søkte vi etter:

3. Kontrollerte randomiserte og ikke-randomiserte effektstudier

Populasjon:	Pasienter med diagnoser som er aktuelle for behandling med humant immunglobulin i klinisk praksis i Norge (se Tabell 1)
Tiltak:	Humant immunglobulin, intravenøs eller subkutan formulering
Sammenligning:	Alle sammenligninger; ingen sammenligning
Utfall:	Klinisk behandlingseffekt (alle utfallsmål)

Ekksklusjonskriterier

Vi ekskluderte følgende typer publikasjoner:

- Systematiske oversikter og metodevurderinger publisert før 2016
- Konferansesammendrag
- Studier på andre språk enn norsk, svensk, dansk, engelsk, tysk og fransk

Tabell 1. Sykdommer og tilstander som behandles med humant immunglobulin i Norge

Behandlingsområde	Diagnose
Immunologi	Primær immunsvikt med antistoffmangel:
	Vanlig variabel immunsvikt med abnormiteter i B-celleantall og -funksjon
	Arvelig eller ikke-familier hypogammaglobulinemi
	Autosomal recessiv (sveitsisk type), X-bundet (Bruton) eller vanlig variabel agammaglobulinemi
	Annen spesifisert immunsvikt med overveiende antistoffmangel
	Symptomgivende IgG2-subklasse mangel
	Sekundær immunsvikt med antistoffmangel:
	Sekundær antistoffmangel
	Rituximab-assosiert immundefekt
	Kronisk lymfogen leukemi med redusert IgG
	Svulster i hematopoietisk vev med sekundær immunsvikt
	Andre immuntilstander med gjentakende infeksjoner
	Thymom med immunsvikt/Good syndrom

Behandlingsområde	Diagnose
Hematologi	Alloimmun hemolytisk sykdom, AB0 og Rhesus uforlikelighet hos nyfødte Autoimmun hemolytisk anemi Evans syndrom Immunologisk trombocytopeni Heparin-indusert trombocytopeni
Nevrologi	Akutt disseminert encephalomyelitt Autoimmun encefalitt Guillain-Barré syndrom Kronisk autoimmun nevropati, kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyradikulonevropati (CIDP) og undergrupper Myastenia gravis/Lambert-Eaton myasthent syndrom Multipel sklerose
Revmatologi	Dermatomyositt/Myositt Henoch Schönlein purpura (Immunoglobulin A vaskulitt) Kawasaki vaskulitt Nevropati ved Sjögren syndrom Nevropatier i forbindelse med vaskulitt Lavt immunoglobulinnivå (sekundær immunsvikt) etter behandling av revmatologiske tilstander med rituksimab eller sendoxan
Hudsykdommer	Autoimmune blemmesykdommer Stevens Johnson syndrom/toksisk epidermal nekrolyse Vaskulitter: livedoid vaskulopati pyoderma gangrenosum
Infeksjonssykdommer	<i>Corona virus disease of 2019 (Covid-19)*</i> Gruppe A-streptokokk som årsak til infeksjon, sepsis Nekrotiserende fascitt Multiorgan betennelsessyndrom assosiert med Covid-19* Toksisk sjokksyndrom Viral myokarditt
Maligne sykdommer og transplantasjon	Antistoffavhengig forkastelse av nyre etter transplantasjon Organtransplantasjon Stamcelletransplantasjon

** Prosjektgruppen har valgt å inkludere Corona virus disease of 2019 (covid-19) og multiorgan betennelsessyndrom assosiert med covid-19. Vi tar høyde for at sykdommene vil behandles med immunoglobulin i fremtiden. Inklusjon av disse er ikke basert på anbefaling fra ekspertene.*

Søk i databaser og registre

Bibliotekar Gunn Eva Næss utarbeidet en søkestrategi (se Vedlegg 1 på side 47) i samarbeid med prosjektgruppen og utførte søkene. Bibliotekar Gyri Hval vurderte søkestrategien som fagfelle.

I januar 2021 utførte vi omfattende søk etter systematiske oversikter og metodevurderinger som omhandler immunoglobulin i følgende databaser: *Medline* (Ovid), *Excerpta Medica Database* (Embase, Elsevier), *Cochrane reviews*, *Epistemonikos*, *International prospective register of systematic reviews* (PROSPERO) og *European Network for Health Technology Assessment sine Planned and Ongoing Projects*. Vi avsluttet våre søk i de ulike databasene og registrene den 12. februar 2021 og fant over 15 000 artikler til sammen. Det ville ta uforholdsmessig lang tid å velge ut studier fra disse søkene. Derfor

valgte vi å søke kun i *Epistemonikos* etter relevante studier. Vi gikk ut fra antakelsen om at de aller fleste, om ikke alle relevante oversikter for dette arbeidet ville være søk- og gjenfinnbare i denne databasen. Vi endret vårt opprinnelige søk i mars 2021 og fikk i overkant av 1600 treff.

Etter at vi hadde lest og valgt ut alle oversiktsstudiene som vi anså som relevante, så vi det som nødvendig å utføre nye søk etter diagnoser som ikke var oppsummert i noen av de systematiske oversiktene (se ovenfor). Gyri Hval vurderte de nye søkene som fagfelle. Gunn Eva Næss utførte søkene etter randomiserte studier i mai og juni 2021 i *Medline (Ovid)*, *Excerpta Medica Database (Embase, Elsevier)* og *Cochrane Central Trials* og etter registrerte og pågående studier i *ClinicalTrials.gov*, Verdens Helseorganisasjonens *International Clinical Trials Registry Platform* og *European Union Clinical Trials Register* (se Vedlegg 1).

Utvelging av studier

Vi brukte de ovennevnte seleksjonskriteriene (se Inklusjonskriterier og Eksklusjonskriterier) for å velge ut relevante oversikter og originalartikler. Vi overførte resultatene fra litteratursøkene til det digitale verktøyet Covidence (31) for å velge ut studier.

To av tre prosjektmedarbeidere (Reinar, Risstad og Zinöcker) gjorde parvise og uavhengige vurderinger av tittel og sammendrag opp mot inklusjons- og eksklusjonskriteriene for hver publikasjon vi hadde funnet i litteratursøket. I tilfeller hvor vi var i tvil hvorvidt studier skulle inkluderes eller ikke, diskuterte vi i felleskap. Vi innhentet de utvalgte studiene i fulltekst og gjorde parvise og uavhengige vurderinger opp mot kriteriene basert på publikasjonen i sin helhet.

Vurdering av inkluderte studier

Vi inkluderte systematiske oversikter og originalartikler som beskrev populasjon, tiltak og utfall i henhold til våre inklusjonskriterier. Videre skulle oversiktsartiklene ha en omfattende og klart beskrevet søkestrategi, klare inklusjons- og eksklusjonskriterier, samt en kvalitetsvurdering av de inkluderte studiene, for eksempel vurdering av risiko for skjevheter i rapportering av resultater.

Uthenting av data

En av to medarbeidere (Reinar og Zinöcker) brukte et dataekstraksjonsskjema for å hente ut data. Den andre medarbeideren (Reinar eller Zinöcker) kontrollerte at datauthentingene var korrekt gjennomført.

Vi hentet ut følgende data: studiereferanse (førsteforfatter, år publisert), tidspunkt for siste litteratursøk, antall og type studier inkludert i oversikten, populasjon (pasientgruppe etter diagnose), intervensjon (tiltak og kontrolltiltak), oppfølgingstid, rapporterte utfallsmål, resultater og forfatterens egen konklusjon.

Kartlegging av forbruk i Norge

I samarbeid med Sykehusinnkjøp HF innhentet vi data om forbruk av immunglobulin i Norge. Vi har beskrevet utvikling i forbruk og kostnader på nasjonalt nivå de siste fem årene. Videre kartla vi fordelingen i geografiske regioner og medisinske fagområder. For å undersøke eventuelle geografiske forskjeller i forbruk justerte vi forbruksdata for befolkningstall på fylkesnivå.

Datakilder

Vi fremskaffet data på forbruk og kostnader fra to ulike datakilder: Farmastat legemiddelstatistikk (32) og Sykehusapotekenes legemiddelstatistikk (33). Farmastat AS er et datterselskap av den norske interesseorganisasjonen Legemiddelindustrien. Farmastat legemiddelstatistikk består av alle grossisters salg av legemidler i Norge uavhengig av finansieringsordning. Vi har oppgitt alle kostnader i gjeldende offentlig maksimalpris og ikke rabattert pris for helseforetak, fordi de sistnevnte er unntatt offentlighet.

I Sykehusapotekenes legemiddelstatistikk (33) inngår alle leverandørenes legemiddel salg som kjøpes av helseforetakene i Norge, det vil si alle transaksjoner mellom sykehusapotek, private apotek og sykehus, samt transaksjoner fra en rekke andre leverandører til sykehus. Vi har oppgitt disse kostnadene i reell rabattert pris.

For å undersøke utvikling av bruk over tid brukte vi Farmastat legemiddelstatistikk som datakilde. SCIG var tidligere finansiert av Folketrygden og finansieringsansvaret ble i september 2020 overført til helseforetakene. Tall før september 2020 er dermed ikke tilgjengelig i Sykehusapotekenes legemiddelstatistikk. Vi har derfor valgt å benytte Farmastat legemiddelstatistikk, slik at vi kunne analysere bruk av både intravenøs og subkutan immunglobulin samlet.

De ulike immunglobulinpreparatene er tilgjengelige i ulike styrker. Vi har regnet om all dosering til total mengde virkestoff i gram.

Forbruk etter fagområde

Vi fremskaffet tall på forbruk av IVIG fordelt på ulike fagområder fra innsattsstyrt finansiering (ISF) ved hjelp av Helsedirektoratet (34). Medisinske preparater brukt til behandling i Norge blir dokumentert ved en ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical Classification System*)-kode. Fra ISF-databasen tok vi ut sykehusopphold der ATC-kode J06BA02 for immunglobulinpreparater var brukt. Ved hjelp av databasen kunne vi koble pasienter som hadde fått behandling med IVIG i løpet av sitt opphold med deres sykdomsdiagnose etter *International Classification of Diseases*, tiende utgave (ICD-10) (35).

Data om egenadministrert behandling med SCIG hentet vi ut fra oppgjørsordningen for H-resept i Norsk pasientregister. Vi koblet pasientenes diagnose på H-resept til ATC-kode J06BA01. Det er kun mellom 1. september og 31. desember 2020 de regionale helseforetakene har hatt finansieringsansvar for behandling med immunglobulin.

Resultater

Kartlegging av forskning om effekt av immunglobulin

Litteratursøk og utvelgelse av studier

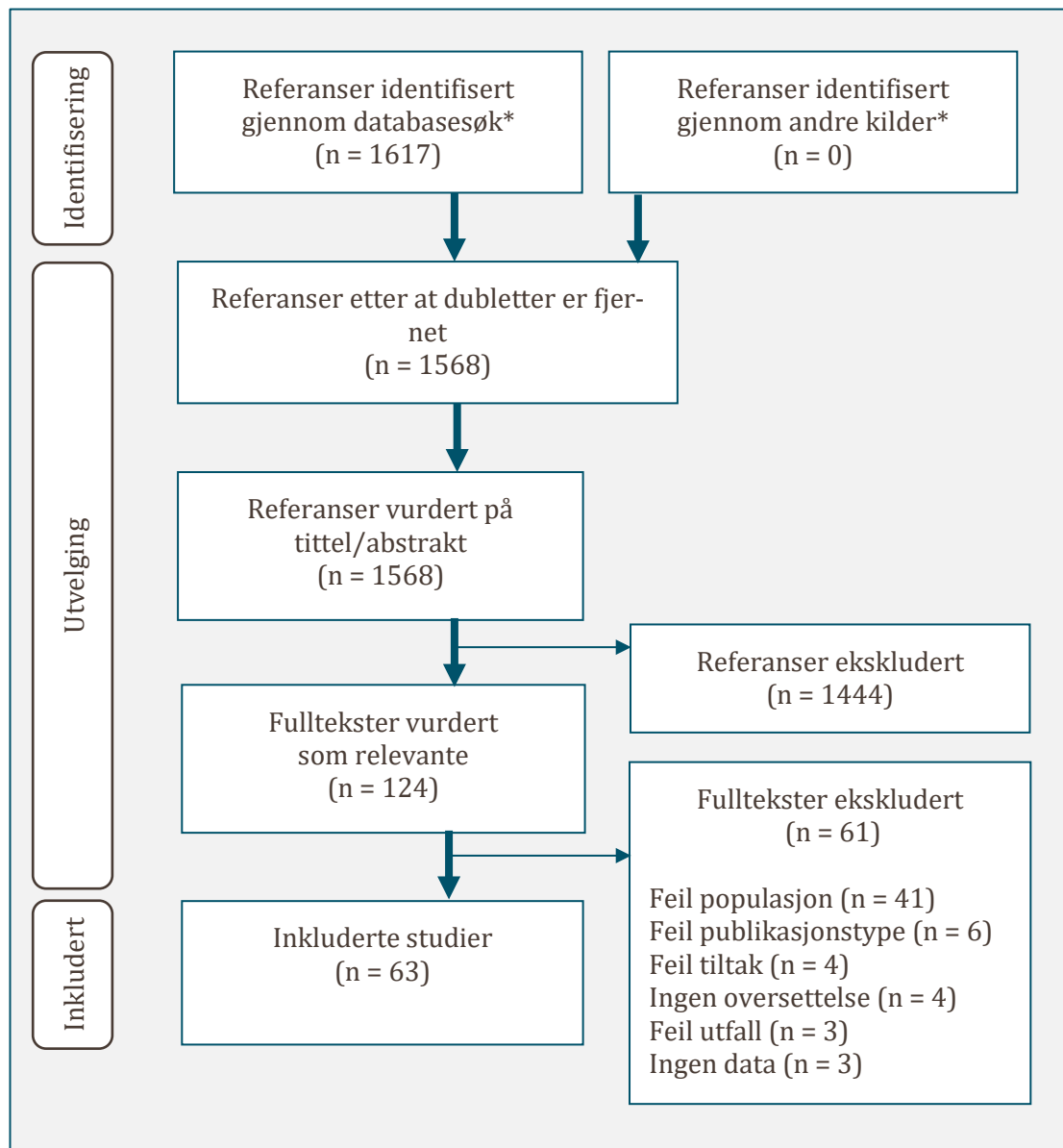
Systematiske oversikter og metodevurderinger

Våre søk etter systematiske oversikter i Epistemonikos (se Vedlegg 1, Søkestrategi) ga 1617 treff før fjerning av dubletter (se flytdiagram, Figur 1 nedenfor) (36). Fjerning av dubletter gav 1568 referanser. Av disse ekskluderte vi 1444 referanser som åpenbart ikke var av interesse for denne kartleggingen.

Vi innhentet og vurderte 124 publikasjoner i fulltekst. Av disse ekskluderte vi 61 referanser: Førti én omhandlet andre sykdommer enn de vi var interessert i. Seks publikasjoner var ikke systematiske oversikter eller metodevurderinger. Fire studier hadde ikke undersøkt humant immunglobulin. Tre artikler hadde rapportert andre utfall enn effekt eller rapportert utfall for annen behandling. I tillegg fant vi fire artikler som vi ikke hadde mulighet til å oversette (tre på kinesisk og én på japansk). En liste over alle ekskluderte studier finnes i Vedlegg 2 på side 62.

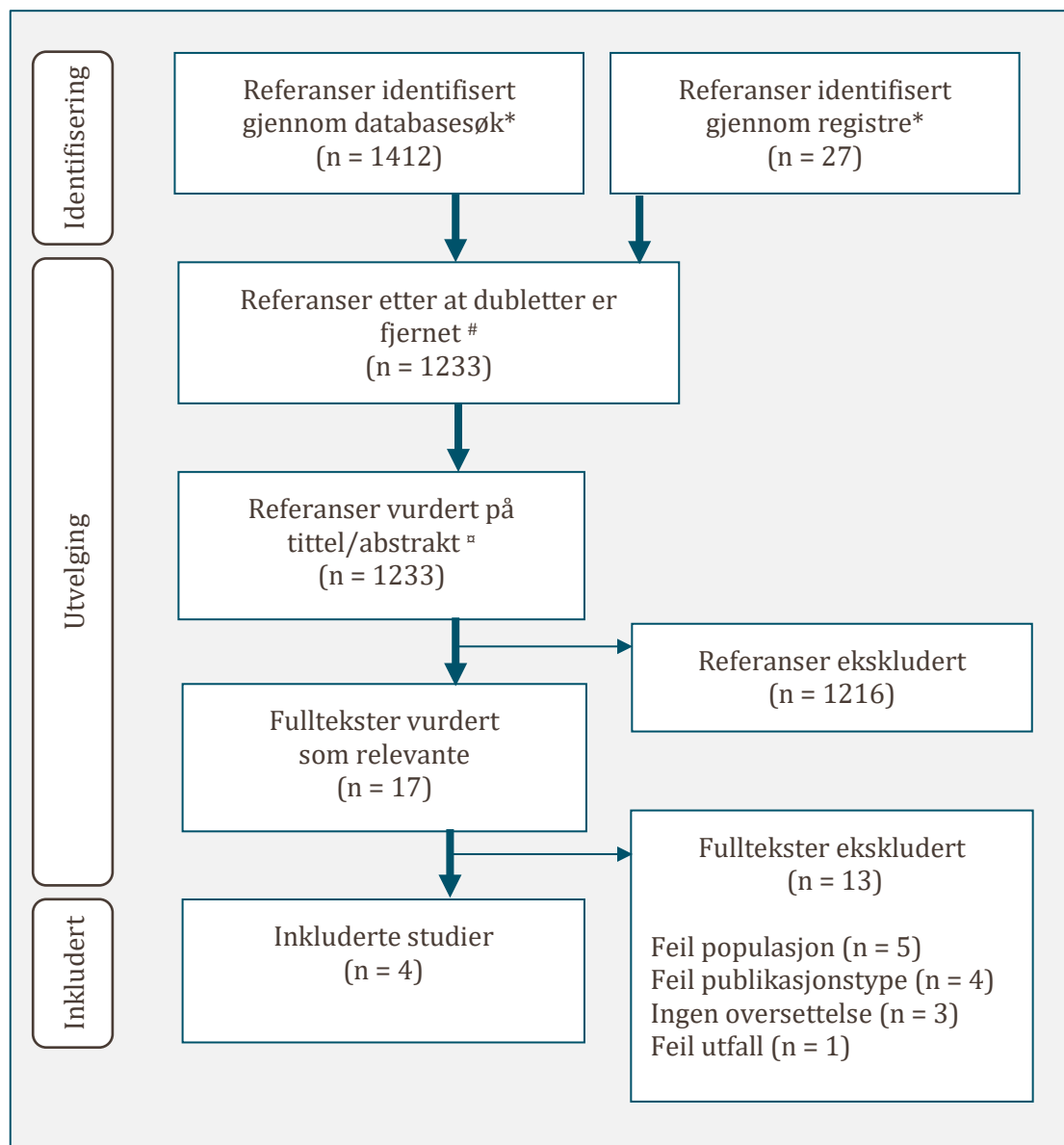
Primærstudier

Vi fant studier for alle sykdommer som var av interesse for denne kartleggingen (Tabell 1) unntatt thymom med immunsvikt (Good syndrom). Vi søkte derfor etter kontrollerte studier som omhandlet pasienter med Goods syndrom i relevante databaser (se Vedlegg 1, Søkestrategi) og fant 1439 referanser (se Figur 2 nedenfor). Etter fjerning av dubletter leste vi titler og sammendragene til totalt 1233 referanser og ekskluderte 1216 av disse.



Figur 1. Flytskjema over utvalgte systematiske oversikter

* Se Vedlegg 1, Søkestrategi



Figur 2. Flytskjema over utvalgte primærstudier

* Se Vedlegg 1, Søkestrategi

Bibliotekar ekskluderte seks studier hentet fra EU Clinical Trials Register. Alle de seks studiene hadde undersøkt pasienter med multippel sklerose.

¢ Søket inkluderte ADEM, men vi ekskluderte studier som omhandlet denne diagnosen fordi vi hadde identifisert en relevant systematisk oversikt (se Metode).

Inkluderte studier

Vi inkluderte 63 systematiske oversikter (30;37-98) som til sammen hadde inkludert over 1500 primærstudier og fire enkeltstudier (99-102) i vår kartlegging. Tabell 2 nedenfor viser en liste over sykdommene de inkluderte studiene har rapportert om.

Tabell 2. Inkluderte studier med dokumentasjonsgrunnlag sortert etter diagnoser

Behandlingsområde Diagnose	Oversikt Førsteforfatter, år	Dokumentasjonsgrunnlag* Antall og type studier (antall pasienter)
Immunologi		
Primær immunsvikt	Shabaninejad 2016	6 RCT, 12 prospektive kohortstudier, 6 retrospektive kohortstudier (945 pasienter)
	Jones 2018	1 RCT, 9 tverrsnittsstudier, 7 prospektive studier (1858 pasienter)
	Shrestha 2019	12 prospektive studier, 11 retrospektive kontrollerte studier, 1 retrospektiv studie uten kontrollgruppe (1600 pasienter)
	Lee 2020	28 prospektive studier uten kontrollgrupper (1218 pasienter)
	Samargandy 2021	2 prospektive studier (48 pasienter)
Sekundær immunsvikt†: Thymom med immunsvikt (Good syndrom)	Tarr 2001#	Kasuistikker og pasientserier (56 pasienter)
	Agarwal 2007#	2 kasuistikker
	Malphettes 2015#	1 kohortstudie (21 pasienter)
	Rivoisy 2015#	Pasientserie (19 pasienter)
Hematologi		
Alloimmun hemolytisk sykdom, Rh eller AB0 uforliklighet	Zwiers 2018	9 RCT og kvasi-RCT (658 barn)
Idiopatisk trombocytopenisk purpura, Evans syndrom	Lacombe 2019	10 kasuistikker og pasientserier, 7 retrospektive kohortstudier (157 barn og voksne)
	Lioger 2019	11 RCT (558 barn)
	Acero-Garcés 2020	11 RCT (326 barn)
	Podda 2020	3 studier (ikke beskrevet) og 105 pasientserier og kasuistikker (20 pasienter fikk IVIG)
Heparinindusert trombocytopeni	Aryal 2020	23 kasuistikker og pasientserier (34 pasienter)
Nevrologi		
Akutt demyeliniserende encefalomyelitt	Gadian 2017	7 pasientserier (30 pasienter)
Autoimmun encefalitt	Gugou 2017	2 RCT (38 barn)
	Santoro 2018	39 pasientserier (23 barn)
	Marino 2020	27 studier (236 barn), hvorav 3 undersøkte effekt
Akutt transvers myelitt	Guo 2019	18 kasuistikker (21 pasienter)
Autoimmune nevro-muskulære sykdommer‡	Sala 2018	1 RCT, 8 prospektive studier, 2 retrospektive studier (194 pasienter, analyser for undergrupper per diagnose mangler)
Guillain-Barré syndrom	Gadian 2017	2 RCT, 2 kohortstudier, 9 pasientserier (316 barn)
	Ortiz-Salas 2016	3 RCT, 6 retrospektive studier, 2 prospektive studier, 1 kohortstudie, 2 studier ikke beskrevet (2545 pasienter, antall som fikk IVIG mangler)
Kronisk autoimmun neuropati§	Lunn 2016	3 RCT (53 deltakere)
	Gadian 2017	10 pasientserier (69 pasienter)
	Racosta 2017	6 prospektive kontrollerte studier, 2 retrospektive studier (138 pasienter)

Behandlingsområde Diagnose	Oversikt Førsteforfatter, år	Dokumentasjonsgrunnlag* Antall og type studier (antall pasienter)
	Lewis 2020 Querol 2020	1 RCT (51 pasienter) 9 RCT (180 pasienter)
Myasthenia gravis	Gadian 2017 Adiao 2020 Ortiz-Salas 2016	3 pasientserier (67 pasienter) 5 kasuistikker og pasientserier (34 pasienter) 3 RCT, 5 retrospektive studier, 1 tverrsnittstudie, 2 studier ikke beskrevet, (2112 pasienter, antall som fikk IVIG mangler)
Multipel sklerose	Costello 2019 Olyaeemanesh 2016 Rosa 2018	2 RCT (95 pasienter) 6 RCT (537 pasienter) 11 retrospektive studier (380 kvinner <i>post partum</i>)
Revmatiske sykdommer		
Dermatomyositt	Zerdes 2017 Callander 2018	1 RCT (15 pasienter) 18 pasientserier, 42 kasuistikker (153 pasienter, hvorav 31 fikk IVIG)
Kawasaki syndrom	Chen 2016 Crayne 2019 Yan 2020 Lu 2021	8 RCT, 8 ikke-randomiserte, kontrollerte studier (2746 barn) 3 RCT, 2 prospektive studier, 3 retrospektive studier (388 barn, hvorav 263 fikk IVIG) 2 prospektive kohortstudier, 10 retrospektive studier, 2 pasientserier (70 396 barn) 9 kontrollerte studier, ikke beskrevet (429 barn)
Sjögren syndrom	Humä 2020	13 kasuistikker og pasientserier (62 pasienter, hvorav 22 fikk IVIG)
Nyre-vasculitt	Walters 2020	1 RCT (34 pasienter)
Sekundær immunsvikt med revmatisk sykdom	Wijetilleka 2019	5 retrospektive kohortstudier, 2 prospektive kohortstudier, 2 pasientserier (2049 pasienter)
Hudsykdommer		
Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse	Huang 2016 Hua 2018 Pejčić 2021	2 prospektive studier uten kontroll, 3 retrospektive studier med og 6 uten kontroll (240 pasienter) 1 RCT (100 pasienter) 25 kasuistikker og pasientserier (27 pasienter, hvorav 7 fikk IVIG)
Vaskulitt	Shimizu 2019	1 RCT, 6 prospektive studier, 1 retrospektiv studie, 1 pasientserie (184 pasienter)
Livedoid vaskulopati	Micieli 2018	29 pasientserier (339 pasienter, hvorav 31 fikk IVIG)
Infeksjonssykdommer		
<i>Corona virus disease of 2019</i>	Bhattacharjee 2020 Juul 2020 Jingyi 2020 Kim 2020 Pei 2020 Abdelrahman 2021	45 kasuistikker (13 pasienter fikk IVIG) 2 RCT (93 pasienter fikk IVIG) 1 RCT, 4 pasientserier, 1 kasuistikk (198 pasienter) 4 retrospektive studier (308 pasienter) 19 RCT og kontrollerte studier ikke beskrevet (ukjent hvor mange pasienter som fikk IVIG)
Multiorgan betennelses-syndrom hos barn	Kaushik 2020	16 kasuistikker og pasientserier (655 barn og ungdom, hvorav 410 pasienter fikk IVIG)

Behandlingsområde Diagnose	Oversikt Førsteforfatter, år	Dokumentasjonsgrunnlag* Antall og type studier (antall pasienter)
Viral encefalitt	Iro 2017	3 RCT (138 barn)
Sepsis, Septisk sjokk, Toksisk sjokksyndrom	Busani 2016 Yang 2019 Khajuria 2020 Zhang 2020	18 RCT (2333 pasienter) 13 RCT (1041 pasienter) 9 pasientserier (41 barn, hvorav 11 fikk IVIG) 10 RCT (681 pasienter)
Viral myokarditt	Robinson 2020	3 kontrollerte studier (103 voksne og 83 barn)
Maligne sykdommer, solide svulster, transplantasjon		
Nyretransplantasjon	Wan 2018 Bourassa-Blanchette 2019 Ostman 2019	1 RCT (75 pasienter) 8 RCT, 1 prospektiv kohortstudie, 8 retrospektive kohortstudier, 1 pasientserie (959 pasienter) 15 kasuistikker (1 pasient fikk IVIG)
Organtransplantasjon	Bourassa-Blanchette 2019	4 RCT, 1 prospektiv kohortstudie, 10 retrospektive kohortstudier, 1 pasientserie (304 hjerte, 551 lunge, 179 lever, 72 pasienter flere organer)
Kreftbehandling, Stam- celletransplantasjon	Ahn 2018 Monleón Bonet 2020	27 RCT (3934 pasienter) 6 RCT (272 pasienter), 9 retrospektive studier, 7 prospektive studier, 1 tverrsnittstudie, 1 studie ikke beskrevet (7493 pasienter)
Kreftbehandling med sjekkpunkthemmere	Finkel 2020 Safa 2019 Omar 2020	3 kasuistikker (32 pasienter) 46 studier ikke beskrevet (65 pasienter med Myasthenia gravis, hvorav 30 fikk IVIG) 49 kasuistikker og pasientserier (118 pasienter, hvorav 29 fikk IVIG)

*Forkortelser: **CIDP**, kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyradikulonevropati; **IVIG**, intravenøst immunglobulin; **RCT**, randomized controlled trial (randomisert kontrollert studie)*

* Oversiktsstudiene inkluderte til dels flere diagnoser og andre behandlinger enn immunglobulin

¶ Andre tilstander med sekundær immunsvikt er ført opp under behandlingsområdene hematologi (78), revmatologi (92) og malign sykdom (49;71;75)

* inkludert kronisk autoimmun nevropati og CIDP, Lambert-Eaton myastent syndrom, Myasthenia gravis, myositt

§ inkludert anti-myelin-assosiert glykoprotein-assosiert polynevropati, CIDP og multifokal motorisk nevropati

Primærstudier

Beskrivelse av de inkluderte studiene

Vi fant systematiske oversikter eller primærstudier om effekt av immunglobulin for alle indikasjoner vi anser som relevante i norsk behandlingspraksis (jamfør Tabell 1).

Oversiktene oppsummerte primærstudier som randomiserte studier, kohortstudier, kasus-kontrollstudier, pasientserier og kasuistikker. Flere av oversiktene inkluderte ulike pasientpopulasjoner og behandlingalternativer. Populasjonene varierer fra noen få pasienter til flere tusen, og deres oppfølgingstid varierer fra få dager til flere år. Noen studier sammenlignet immunglobulin gitt intravenøst, subkutan eller intramuskulært med hverandre. De fleste studiene hadde sammenligninger med andre behandlingsregimer. Flere studier manglet sammenligninger med en kontrollgruppe.

Det var stor variasjon i hvilke utfall som ble målt og rapportert, som overlevelse, sykelighet, full bedring, infeksjoner, pasientrapportert livskvalitet, med mer. I mange oversikter etterlyste forfatterne mer robust forskning.

Nedenfor oppsummerer vi i tekst hva vi fant av oppdatert forskning innenfor de ulike fagområdene. I vedlegg 3 på sidene 65 til 94 oppsummerer vi resultatene vi har hentet ut fra de inkluderte oversiktsstudiene i tabeller: tidspunkt for litteratursøk, antall og type studier og pasienter som ble inkludert (jmfør Tabell 2 ovenfor), tiltak og eventuelle kontrolltiltak, oppfølgingstid, utfall som ble målt, rapporterte resultater, samt forfatterens egne konklusjoner.

Immunologi

Vi fant fem systematiske oversikter (58;64;86;88;90) om virkning av humant immunoglobulin ved primær immunsvikt (Tabell 4, Vedlegg 3). To systematiske oversikter (88;90) sammenlignet effekt av IVIG og SCIG. To oversikter undersøkte IVIG uten sammenlignende kontroll (64;86). Oppfølging av pasientene varte i ett år i de fleste av studiene.

Fem systematiske oversikter (50;72;76;79;93) undersøkte effekt ved sekundær immunsvikt: disse omfatter pasienter med immunsvikt i forbindelse med malign sykdom (79), kreftbehandling med sjekkpunktinhibitorer og stamcelletransplantasjon (50;72), antistoffmangel etter rituksimab-behandling av underliggende revmatiske sykdommer (93) og GBS etter nyretransplantasjon (76).

Ulike typer sekundær immunsvikt, for eksempel i forbindelse med organtransplantasjon, behandling av kreft eller en autoimmun sykdom, kan tilordnes forskjellige fagområder. Vi omtaler de ovennevnte oversiktene under følgende behandlingsområder: sekundær immun trombocytopeni som følge av malign sykdom under hematologi (79), sekundær immunsvikt i forbindelse transplantasjon (72;76) og annen kreftbehandling (50;72) under maligne sykdommer, og antistoffmangel i forbindelse med behandling av revmatiske sykdommer (93) under revmatologi nedenfor (se også Tabell 2 på side 29).

For Good syndrom (thymom med immunsvikt) fant vi ikke oversikter. Et søk etter primærstudier resulterte i fire relevante pasientkasuistikker og kohorter (99-102) med til sammen 98 pasienter (se Tabell 5, Vedlegg 3). Studiene viste god effekt for flere kliniske utfall, inkludert forekomst av infeksjoner. Forfatterne anbefalte forebyggende behandling (101) og substitusjonsbehandling (99;100;102) ved Good syndrom med intramuskulær eller IVIG.

Hematologi

Vi fant fem systematiske oversikter som undersøkte effekt hos pasienter med primær eller sekundær immun trombocytopeni (idiopatisk trombocytopenisk purpura) eller Evans syndrom (38;63;66), alloimmun hemolyse (98) og heparin-indusert trombocytopeni (41) (Tabell 6, Vedlegg 3). Oversiktene inkluderte mellom ni og 23 studier med data oppsummert fra over hundre til flere hundre pasienter og for det meste lang opp-

følging (flere uker opptil flere år), bortsett fra oversikten over heparin-indusert trombocytopeni (41) som inkluderte 34 pasientkasuistikker med kort oppfølgingstid mellom én og ni dager.

For behandling ved alloimmun hemolytisk sykdom hos nyfødte med Rhesus og/eller AB0 inkompatibilitet vurderte forfatterne (98) dokumentasjonsgrunnlaget som svakt eller veldig svakt. For autoimmun hemolytisk anemi, immun trombocytopeni og Evans syndrom ser IVIG ut til å ha en plass i behandlingstilbudet i tillegg til annen behandling (immunsuppressiver, kortikosterioder og anti-D immunglobulin) (38;63;66). En oversikt over 34 pasienter med heparinindusert trombocytopeni (41) dokumenterte trombocyttnivåer og bivirkninger, men inneholder ingen sammenligning av IVIG med annen behandling.

Nevrologi

Innen nevrologi (Tabell 7, Vedlegg 3) fant vi 15 systematiske oversikter som hadde undersøkt behandling av sykdommer vi anser som relevante i dette oppdraget. Noen av oversiktsartiklene (30;75;81;85) har undersøkt én eller flere nevrologiske og nevro-muskulære tilstander, inkludert ADEM, encefalitter, GBS, kronisk autoimmun nevropati (CIDP), MMN, Myasthenia gravis og andre nevropatier samtidig. Én oversikt (52) omhandlet pasienter med GBS og akutt transvers myelitt, to (70;87) så på behandlingseffekt av IVIG ved Bickerstaff encefalitt og tre (48;73;83) omhandlet multippel sklerose.

Behandling med humant immunglobulin ble sammenlignet med plasmaferese eller støttende behandling (*supportive care*), blant andre regimer. Oppfølgingstiden etter behandlingsstart var kort (fra 2 uker) eller langvarig (opp til 54 måneder). Fire oversiktsartikler (52;70;80;87) rapporterte ikke oppfølgingstiden i studiene.

Racosta *et alia* (81) og Sala *et alia* (85) sammenlignet behandling med henholdsvis IVIG eller SCIG, og fant motstridende resultater i henholdsvis 8 og 11 pro- og retrospektive studier med 138 og 194 pasienter. Racosta, Sposato og Kimpinski fant ingen kliniske forskjeller mellom IVIG og SCIG for pasienter med CIDP og MMN, mens Sala *et alia* konkluderte at SCIG har bedre effekt enn IVIG i behandling av nevro-muskulære sykdommer, inkludert CIDP, MMN, Myasthenia gravis og myositt.

Revmatologi

Innen fagområdet revmatologi fant vi flere oversikter over følgende tilstander, inkludert autoimmune sykdommer: Sjögrens syndrom (55;69), systemisk lupus erythematosus (69;93), dermatomyositt (46;96), Kawasaki sykdom (47;49;67;94) og vaskulitt (89;91;93), se Tabell 8 i Vedlegg 3. Behandling av Kawasaki sykdom er godt utredet (47;49;67;94). IVIG er vurdert som en effektiv behandling av dermatomyositt (46;96).

MacIsaac *et alia* gir en oppsummering av effekt av rituksimab mot IVIG i behandling av en rekke autoimmune sykdommer (69). Noen RCT viser bedre effekt ved rituksimab sammenlignet med IVIG, men forfatterne (69) etterspør flere studier med direkte sammenligning. Også Wijetilleka *et alia* (93) oppsummerte resultater ved autoimmune revmatiske sykdommer (over 2000 pasienter med blant annet leddgikt, granulomatose med polyangiitt, mikroskopisk polyangiitt, anti-neutrofil cytoplasmisk antistoff [ANCA]-

assosiert vaskulitt, lupus og Henoch-Schönlein purpura). Disse hadde fått sekundær immunsvikt (hypogammaglobulinemi) etter behandling rettet mot B celler som rituximab og immunsuppressiver (Tabell 8). 58 hadde fått substitusjonsbehandling med humant immunglobulin. Oppfølgingstiden til pasientene var ikke oppgitt (93). Wijetilleka *et alia* fant ingen randomiserte, kontrollerte studier og for det meste små, retrospektive kohortstudier. Blant de 31 studiene om nyrevaskulitt Walters *et alia* (91) inkluderte, var det kun én placebo-kontrollert studie der pasienter fikk IVIG.

Dermatologi

Vi fant systematiske oversikter om klinisk effekt av IVIG ved livedoid vaskulopati (63 pasienter) (71), pemphigus vulgaris (69), Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse (to oversiktsstudier med til sammen 267 pasienter) (54;78) og ANCA-assosiert vaskulitt (184 pasienter) (89), se Tabell 9 i Vedlegg 3. Forfatterne etterlyser flere gode studier for disse tilstandene.

Infeksjonsmedisin

Vi fant seks systematiske oversikter (37;42;57;59;62;77) som undersøkte ulike kliniske utfall etter behandling av covid-19 med humant immunglobulin i kombinasjon eller sammenlignet med andre tiltak, blant annet steroider, remdesivir, tocilizumab, bromhexidine, hydrochloroquine, lopinavir-ritonavir, placebo eller ingen behandling. IVIG er ikke dokumentert effektiv ved covid-19. Flere av oversiktsstudiene konkluderte med at kunnskapsgrunnlaget er for svak i mangel av gode studier (Tabell 10, Vedlegg 3).

Multisystemisk inflammatorisk syndrom er et nytt og sjeldent syndrom med betennelse i flere organer og vev hos covid-19 pasienter, inkludert barn, som kan ha nytte av behandling med humant immunglobulin. Foreløpig er positive resultater med IVIG basert på pasientkasuistikker og observasjonsstudier (60).

IVIG ser ut til å redusere dødelighet ved toksisk sjokksyndrom, septisk sjokk og sepsis (45;61;95;97), men også her tar forfatterne forbehold om et svakt kunnskapsgrunnlag (Tabell 10). Heller ikke ved myokarditt forårsaket av virusinfeksjon viste de oppsumerte forskningsresultatene (82) fra nesten 200 barn og voksne at IVIG forlenget deres liv sammenlignet med albumin eller ingen behandling.

Maligne sykdommer og transplantasjon

Vi fant ti systematiske oversikter (40;43;44;50;72;74;76;79;84;92) som undersøkte effekt av humant immunglobulin ved kreftsykdom og transplantasjon av benmarg, nyre eller andre organer (Tabell 11, Vedlegg 3). Oversiktsstudiene hadde inkludert mellom 11 og 49 studier, derav mange pasientkasuistikker og noen RCT, med mellom 17 og 3934 pasienter.

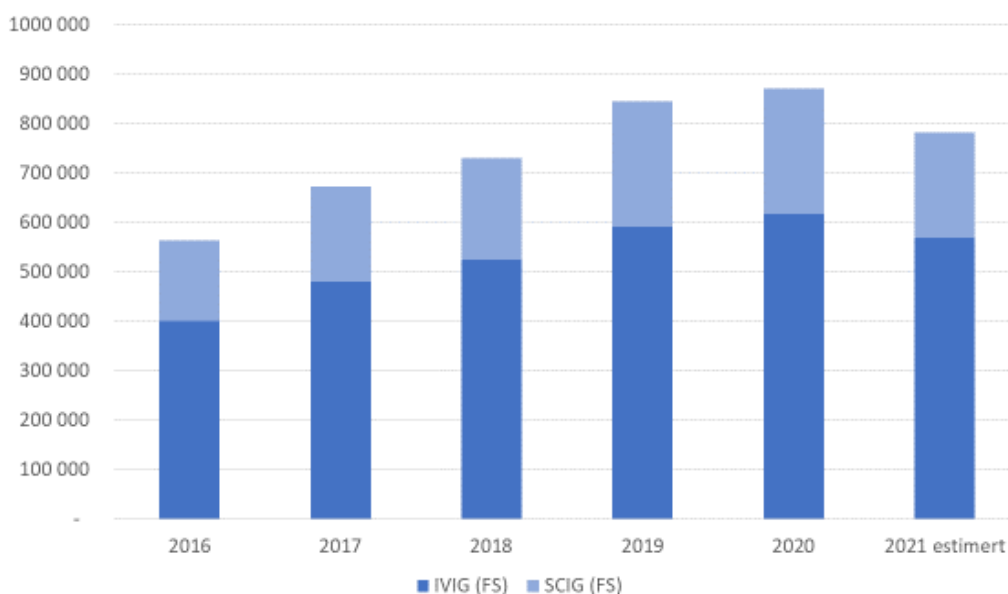
Finkel *et alia* (50), Safa *et alia* (84) og Omar *et alia* (74) undersøkte effekt av behandling og mulige negative utfall, slik som immunrelatert neutropeni, som bivirkninger etter kreftbehandling med sjekkpunkthemmere. IVIG kan ha positiv effekt både tidlig (84) og sent (50) i behandlingsforløpet. Ahn *et alia* (40) og Monleón Bonet *et alia* (72) undersøkte effekt av IVIG hos pasienter som fikk stamcelletransplantasjoner, og fant noen positive kliniske virkninger, for eksempel reduksjon av tilbakefall, graft-vs-host

disease, nye infeksjoner og bruk av antibiotika eller økt livskvalitet, sammenlignet med andre behandlingsregimer. Forebyggende behandling med IVIG førte ikke til at pasientene levde lenger (40). Tre oversiktsstudier (43;76;92) oppsummerte utfall ved bruk av immunglobulinbehandling i forbindelse med nyretransplantasjon eller som profylakse. Til tross for utilstrekkelig dokumentasjon (få og små studier) og mangelfull effekt på infeksjon, forkastelse og dødsfall (43) er IVIG, sammen med plasmaferese, blitt standardbehandling etter nyretransplantasjon (92). Heller ikke for transplantasjon av andre organer som hjerte og lunge er fordelene ved forebyggende behandling med IVIG godt dokumentert (44).

Forbruk av immunglobulin i Norge og kostnader

Forbruket av humant immunglobulin har økt gradvis de siste årene. Fra 2016 til 2020 økte forbruket med 55 % (Figur 3). Utviklingen i forbruk omfattet både intravenøs og SCIG (Figurene 8 og 9, Vedlegg 4). Andelen SCIG av det totale immunglobulinforbruket har vært stabil og utgjorde mellom 27 og 30 % i perioden fra 2016 til 2020.

Det årlige forbruket økte med 9 til 19 % fra 2016 til 2019. Fra 2019 til 2020 var veksten i forbruk noe lavere med 3 %. I 2021 estimerer vi en reduksjon i forbruket på 10 % basert på forbrukstall fra januar til april dette året.



Figur 3. Utvikling i forbruk av humant immunglobulin i Norge 2016-2021

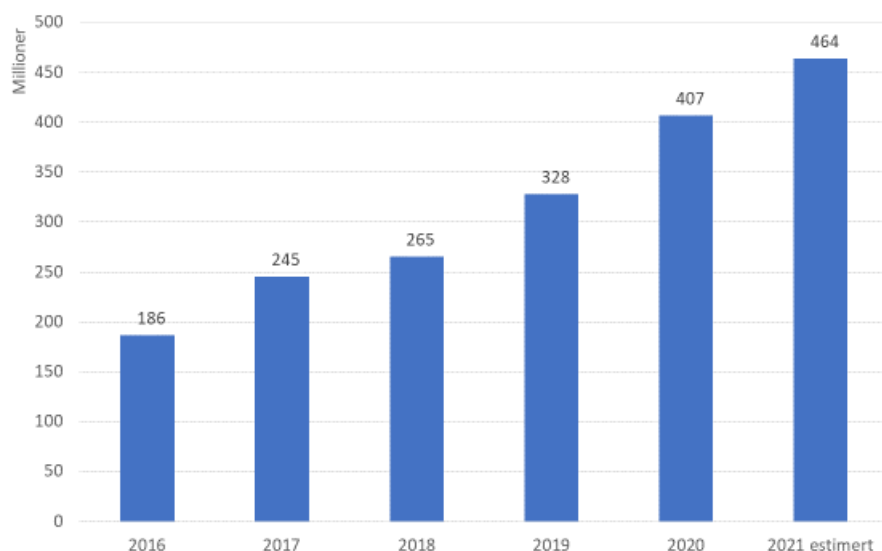
Forkortelser: **FS**, Farmastat; **IVIG**, intravenøst immunglobulin; **SCIG**, subkutant immunglobulin

Forbruk er oppgitt i mengde virkestoff i gram og omfatter både intravenøst og subkutant administrert immunglobulin. Tall for 2021 er estimert basert på forbruket i perioden fra januar til april 2021 og forutsetter lik utvikling gjennom hele året.

Kilde: Farmastat

Utvikling i kostnader for humant immunglobulin er vist i Figur 4. I 2020 var den totale kostnaden for immunglobulin mer enn dobbelt så høy som i 2016. Den årlige kostnadsøkningen har vært på mellom 8 og 30 % i denne perioden. De estimerte kostnadene for

immunglobulin for 2021 er på 464 millioner norske kroner. Dette tilsvarer en økning på 57 millioner kroner fra året før, til tross for at det estimerte forbruket går ned.



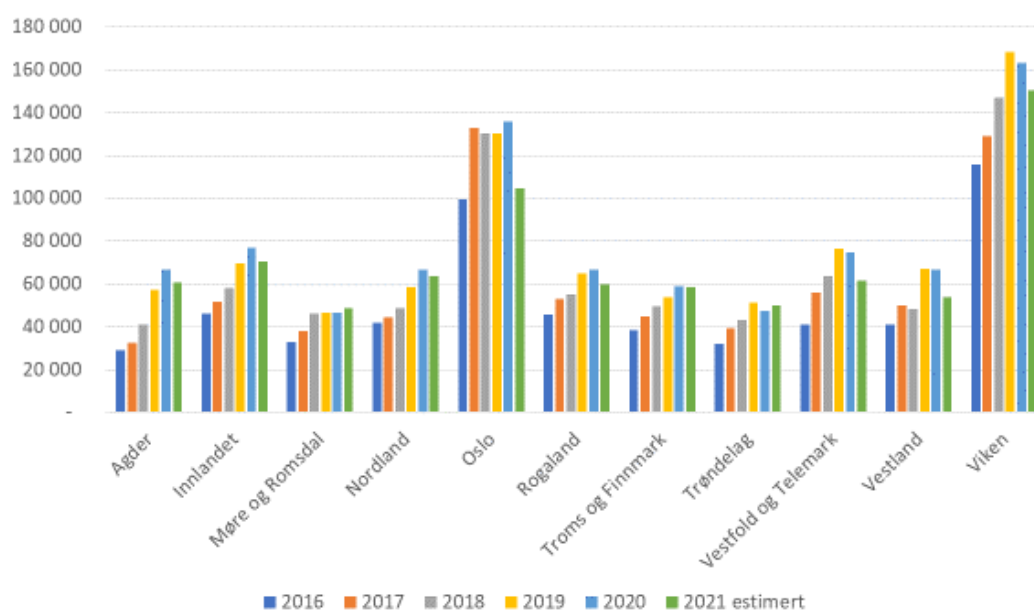
Figur 4. Utvikling i reelle kostnader av humant immunglobulin i Norge 2016-2021

Kostnadene gjelder samlet for intravenøst og subkutant administrert immunglobulin. Tall for 2021 er estimert basert på forbruket i perioden fra januar til april 2021 og forutsetter lik utvikling gjennom hele året.

Kilder: Farmastat og Sykehusapotekenes legemiddelstatistikk

Ulik bruk i Norge

Det samlede forbruket av immunglobulin per fylke i perioden fra 2016 til 2021 er vist i Figur 5. Viken og Oslo brukte mest immunglobulin på pasientbehandling hvert år. De to fylkene har også flest innbyggere.



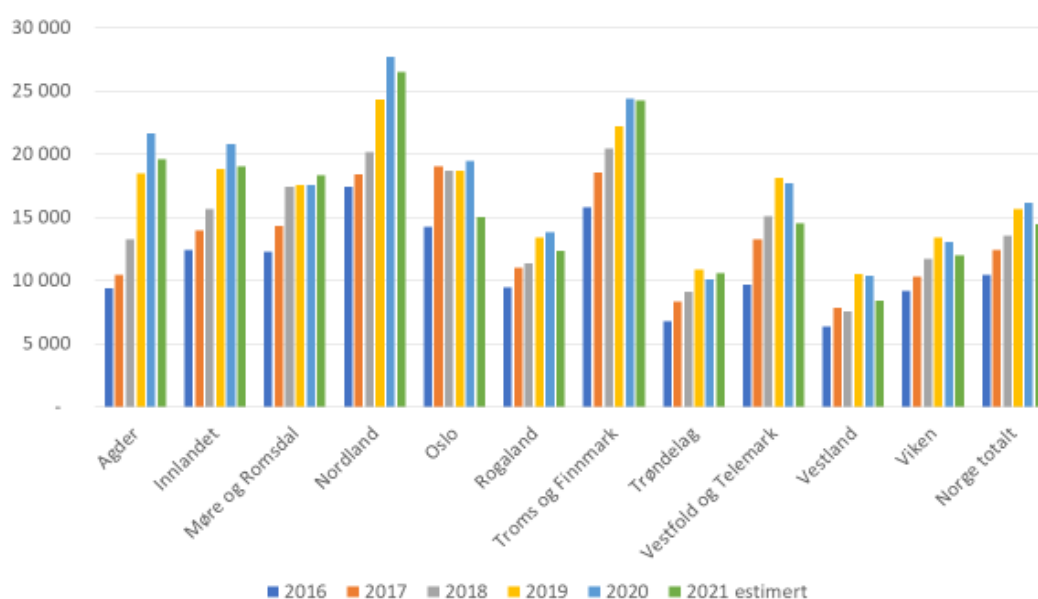
Figur 5. Samlet forbruk av humant immunglobulin 2016-2021 fordelt på fylke

Tallene viser total mengde virkestoff i gram (både intravenøst og subkutant administrert). Vi estimerte tall for 2021 basert på forbruket i perioden fra januar til april 2021 og forutsatte lik utvikling gjennom året.

De fleste fylkene hadde den samme utviklingen i forbruk som på nasjonalt nivå, det vil si en gradvis økning i perioden og en estimert nedgang fra 2020 til 2021 (Figurene 5 og 6). Den fylkesvise fordelingen av IVIG og SCIG hver for seg viste samme trend som det samlede forbruket (Vedlegg 4, Figurene 10 og 11).

Befolkningsjusterte tall viste at forbruket var høyest i Nordland og i Troms og Finnmark (Figur 6). I Nordland økte forbruket av humant immunglobulin med omtrent 60 % fra 2016 til 2020, fra om lag 17 til 27 gram per 100 innbyggere. I Troms og Finnmark økte forbruket med 54 % i den samme perioden, fra nærmere 16 gram til i overkant av 24 gram per 100 innbyggere. I Trøndelag og Vestland, fylkene med det laveste forbruket i forhold til folketallet, ble det brukt omtrent 10 gram humant immunglobulin per 100 innbyggere i 2020. Den totale mengden immunglobulin brukt var altså nesten tre ganger høyere i fylket med høyest forbruk (Nordland) sammenlignet med fylket med lavest forbruk (Trøndelag) i 2020.

Justert for befolkningstallet var forbruket av IVIG høyest i Nordland (omtrent 22 gram per 100 innbyggere) i 2020 (Vedlegg 4, Figur 12). Rogaland, Trøndelag, Vestland og Viken var fylkene med lavest forbruk på 6 til 10 gram per 100 innbyggere det samme året. For de øvrige fylkene lå forbruket mellom 12 og 16 gram per 100 innbyggere.



Figur 6. Fylkesvis forbruk av humant immunglobulin per innbygger 2016-2021

Tallene viser mengde virkestoff i gram per 100 000 innbyggere (både intravenøst og subkutant administrert immunglobulin). Justert for befolkningstallet hadde Nordland høyest forbruk i 2020 med 28 gram per 100 innbyggere. Vi estimerte tall for 2021 basert på forbruket i perioden fra januar til april 2021 og forutsatte lik utvikling gjennom året. Befolkningstallene i de enkelte fylkene har endret seg lite siden 2016. Vi benyttet befolkningstall fra 2020 for hele tidsperioden.

Kilde: Farmastat

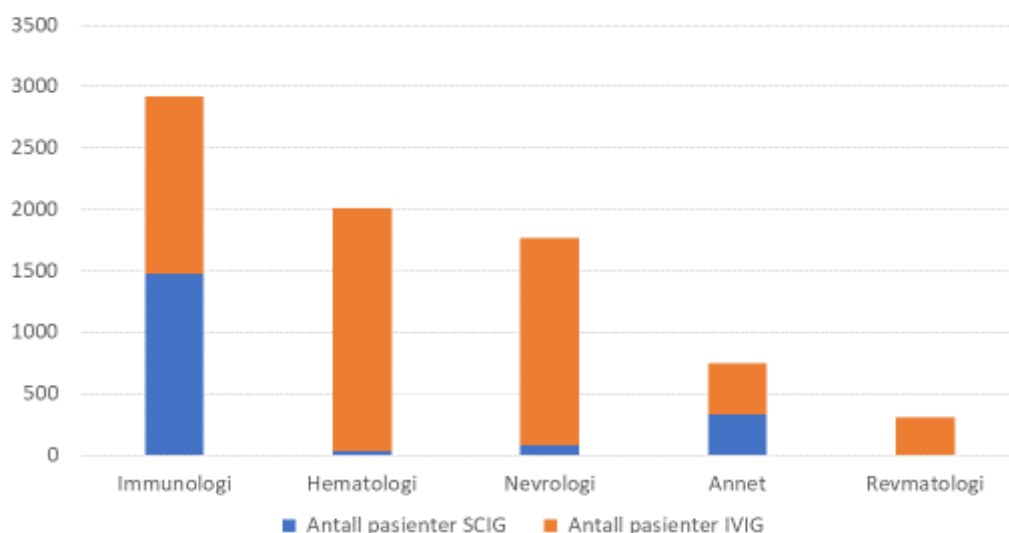
Troms og Finnmark brukte mest SCIG i 2020 i forhold til innbyggertallet, med nærmere 10 gram per 100 innbyggere (Vedlegg 4, Figur 13). Agder og Innlandet var fylkene med det nest høyeste forbruket med mellom 6 og 8 gram per 100 innbyggere. I de øvrige fylkene lå forbruket på mellom 3 og 6 gram per 100 innbyggere.

Bruk i ulike fagområder

For å analysere forbruk fordelt på de ulike fagområdene har vi hentet data fra ISF. Tallene i Tabell 3 og Figur 7 nedenfor representerer antall pasienter som har mottatt human immunglobulin i 2020 (totalt forbruk og forbruk av henholdsvis SCIG og IVIG).

Tabell 3. Antall pasienter behandlet med immunglobulin i 2020 fordelt på fagområder

Behandlingsområde	Pasienter som fikk intravenøst immunglobulin	Pasienter som fikk subkutant immunglobulin	Pasienter som fikk immunglobulin
Immunologi	1442 (25 %)	1479 (77 %)	2921 (38 %)
Hematologi	1979 (34 %)	35 (2 %)	2014 (26 %)
Nevrologi	1680 (29 %)	84 (4 %)	1764 (23 %)
Annet	414 (7 %)	332 (17 %)	746 (10 %)
Revmatologi	303 (5 %)	2 (0,1 %)	305 (4 %)
Totalt	5818 (100 %)	1932 (100 %)	7750 (100 %)



Figur 7. Pasienter behandlet med immunglobulin i 2020 fordelt på fagområder

Forkortelser: **IVIG**, intravenøst immunglobulin; **SCIG**, subkutant immunglobulin

Tallene representerer antallet pasienter som fikk immunglobulin uavhengig av dosering. Dosering er ofte høyere ved immunmodulerende behandling sammenlignet med substitusjonsbehandling. En pasient kan ha fått gjentatte behandlinger under det samme oppholdet.

Kilde: Innsatsstyrt finansiering

Mest humant immunglobulin (både intravenøst og subkutant) i 2020 ble brukt på pasienter som hadde en immunologisk tilstand som hoveddiagnose* (38 % av alle pasienter), etterfulgt av pasienter innen hematologi og nevrologi, som sammenlagt sto for omtrent halvparten av alle pasientbehandlinger (henholdsvis 26 % og 23 %). Til sammen utgjorde behandlingene innen disse tre fagområder 87 % av alle pasienter som fikk humant immunglobulin det året.

IVIG ble mest brukt for å behandle pasienter med hematologiske tilstander (34 %). Hele 77 % av SCIG forbruket i 2020 gikk til behandling av pasienter som hadde en immunologisk sykdom.

* Forskriving av immunglobulin er knyttet til pasientens hoveddiagnose. En pasient som fikk immunglobulin kan ha flere diagnoser og kan ha fått flere behandlinger i løpet av et sykehusopphold, for eksempel forebygging av infeksjon etter kreftbehandling, se Diskusjon.

Diskusjon

Hovedfunn

I denne metodevurderingen gir vi en oversikt over hva som finnes av vitenskapelig dokumentasjon om effekt ved behandling med humant immunglobulin for utvalgte sykdommer. Videre har vi undersøkt forbruk av humant immunglobulin i Norge.

Effektdokumentasjon

Vi fant 63 systematiske oversikter som omhandlet effekt av behandling med IVIG eller SCIG innen ulike fagområder som er relevante for medisinsk praksis i Norge. For flere av tilstandene fantes denne dokumentasjonen kun i form av kasuistikker, pasientserier og observasjonsstudier, som oftest med et fåtall pasienter og uten kontrollgrupper.

Følgende diagnoser har per i dag indikasjon (se Innledning):

- Dermatomyositt
- Multifokal motorneuropati
- Thymom med immunsvikt
- Guillain-Barré syndrom
- Immun trombocytopeni
- Kawasaki syndrom
- Kronisk autoimmun nevropati
- Primær immunsvikt
- Sekundær immunsvikt og hypogammaglobulinemi hos pasienter med gjentakende infeksjoner

Oversiktene vi har inkludert i denne metodevurderingen fant oppsummert dokumentasjon av legemidlenes effekt ved ovennevnte diagnoser.

Det foreligger oppsummert effektdokumentasjon for flere diagnoser som ikke har indikasjon. I flere av oversiktsstudiene påpekte forfatterne at behandlingseffekt var utilstrekkelig dokumentert.

Forbruk og kostnader

Vi viser at forbruket av humant immunglobulin har økt betydelig i Norge de seneste årene, og med dette offentlige utgifter for slike legemidler. Den totale mengden immunglobulin (både intravenøse og subkutane formuleringer) som ble brukt årlig har økt

med 55 % over fem år frem til 2020. Kostnadene (rabatterert pris) økte med 119 % i samme periode.

Fra 2019 til 2020 var økningen i forbruket noe mindre sammenlignet med de foregående årene. Basert på foreløpige tall for 2021 antar vi at det totale forbruket vil være mindre enn i 2020, muligvis som følge av den pågående covid-19-pandemien.

Basert på analyser av immunglobulinmarkedet som vi har fått tilgang til, vil bruken av humant immunglobulin øke i årene som kommer Ekspertgruppen trekker fram at pasientgruppen med sekundær immunsvikt etter kreftbehandling vil øke, både som følge av økt overlevelse og aldrende befolkning.

I to av tre tilfeller gis immunglobulin (IVIG) på sykehus, mens én av tre pasienter administrerer behandlingen selv (SCIG). Pasienter som fikk IVIG i 2020 hadde som oftest en hematologisk (34 %), nevrologisk (29 %) eller immunologisk (25 %) sykdom. SCIG benyttes mest ved immunologiske tilstander. Det er tilfelle for 77 % av pasientene som fikk SCIG i 2020.

Vi fant tydelige geografiske forskjeller i bruk av legemidlene innad i Norge. Fylket som benyttet mest immunglobulin per innbygger (Nordland) hadde et nærmere tre ganger så høyt forbruk som fylket med lavest forbruk (Trøndelag) i 2020. Én mulig forklaring på disse forskjellene kan være at det per i dag ikke finnes nasjonale retningslinjer eller veiledere for bruk av immunglobulin. I fravær av standardbehandling og retningslinjer vil medisinsk erfaring og ekspertise om effekt, sikkerhet og kost-nytte ha større betydning, og behandlingspraksis kan variere.

Vår analyse av det totale nasjonale forbruket viser at humant immunglobulin brukes mest innenfor immunologi, hematologi og nevrologi. Disse fagområdene utgjorde 87 % av det samlede forbruket i 2020 (se Tabell 3 på side 38).

Er kunnskapsgrunnlaget dekkende og kan vi stole på resultatene?

Vi har ikke analysert resultatene fra de inkluderte oversiktsstudiene. Vi har heller ikke vurdert studienes kvalitet eller vurdert hvor pålitelig resultatene er og har derfor ikke grunnlag for å vurdere om effekt ved enkelte tilstander er godt eller dårlig dokumentert.

Dataene som beskriver reelle kostnader og forbruk i Norge er hentet fra etablerte og pålitelige databaser. Vi brukte databasen fra Farmastat AS og Sykehusapotekenes legemiddelstatistikk i våre forbruksanalyser. Det samme gjelder den geografiske fordelingen av immunglobulinbruk i Norge. Vi sikret våre data på forbruk mot tall (ikke vist) vi fikk tilgang til fra Octapharma AS. Resultatene var sammenlignbare.

Når det gjelder forbruk fordelt på ulike fagområder er det potensielle feilkilder (se nedenfor, Begrensninger ved denne metodevurderingen). Tallmaterialet vi fremskaffet er

ikke detaljert nok til å si noe om hvor mye immunglobulin som brukes på godkjente indikasjoner eller *off label*.

Begrensninger ved denne metodevurderingen

Vi valgte å inkludere kun et relevant utvalg av tilstander som er aktuelle for behandling med humant immunglobulin. Rapporten gir derfor ikke et helhetlig bilde av alt som foreligger av effektdokumentasjon ved tilstander hvor immunglobulin kan benyttes. En slik kartlegging ville blitt svært omfattende. Vår hensikt med kartleggingen var å undersøke tilstander hvor immunglobulin benyttes i behandling i Norge i dag.

Listen over relevante sykdommer er muligvis ufullstendig, men basert på faglige innspill fra en gruppe eksperter innen fagområdene nevrologi, hematologi, immunologi, infeksjonssykdommer og revmatologi. I tillegg fikk vi innspill fra to erfarne leger innen dermatologi og pediatri om sykdommer de anser som relevante for denne typen behandling.

Hadde vi rekruttert og involvert flere eksperter, eventuelt fra andre fagområder som ikke var representert, hadde vi muligvis fått innspill om flere relevante diagnoser. Som denne kartleggingen viser, varierer medisinsk praksis i forskriving av immunglobulin ved de ulike norske helseregionene. Det er sannsynlig at disse legemidlene benyttes også ved andre og sjeldne tilstander som ikke er tatt med i dette arbeidet. Vi tror ikke at disse vil utgjøre en betydelig andel av det totale forbruket. Med forbehold om enkelte pasientgrupper som ikke er tatt med her, mener vi, basert både på vår konsultasjon med de kliniske ekspertene og våre egne analyser av det registrerte forbruket fra pålitelige datakilder, at denne metodevurderingen dekker det meste av humant immunglobulin brukt i Norge mellom 2016 og 2020.

Når det gjelder forbruk av immunglobulin innen de ulike fagområdene, gjør vi oppmerksom på potensielle feilkilder. Forbrukstallene ble hentet fra ISF-databasen. For IVIG hentet vi informasjon om hoveddiagnosen per ICD-10, hvor prosedyrekoden for bruk av immunglobulin (J06BA02) var registrert. For bruk av SCIG var diagnose på H-resept grunnlaget for våre analyser. Her er en begrensning at data vi fremskaffet kun inneholder tall mellom 1. september og 31. desember, og ikke fra hele året 2020. Perioden faller under covid-19 pandemien. Det er sannsynlig at tallene ikke representerer normal bruk av immunglobulin (se også resultater fra våre forbruksanalyser for 2020 ovenfor).

Det er noe usikkerhet knyttet til data som helseforetakene rapporterer til Norsk pasientregister. I helseforetakenes journalsystemer kan det være vanskelig å koble informasjon om diagnose og virkestoff. Pasienter som mottar behandling kan ha flere diagnoser, og hoveddiagnosen beskriver ikke nødvendigvis alle prosedyrer som ble gjennomført i løpet av et sykehusopphold. For eksempel kan en kreftpasient under sitt opphold få intensivbehandling og humant immunglobulin for å behandle eller forebygge infeksjoner. Vedkommende har diagnosen kreft knyttet til bruk av immunglobulin, selv om indikasjon for behandling var infeksjon eller sekundær immunsvikt.

Det var heller ikke mulig å fremskaffe pålitelig informasjon om dosering eller om flere behandlinger under ett og samme opphold. En annen begrensning kan være at våre analyser forutsetter at ATC-koding er korrekt og komplett. Vi er usikre på om alle opphold hvor immunglobulin ble gitt, faktisk ble registrert.

Mangelfull, upresis eller feil registrering av diagnosekode kan forekomme. I vårt data-materiale fant vi likevel svært få tilfeller av åpenbar mangelfull registrering. I tilfeller med upresis koding var vi i de aller fleste tilfeller i stand til å koble forbruket til et fag-område.

Vi valgte å gjengi forbruket i overordnede kategorier som nevrologi, hematologi, immu-nologi, og ikke enkelte sykdommer og diagnoser. Tildeling til riktig fagområde er ikke alltid entydig. For eksempel har pasienter med en hematologisk kreftdiagnose sannsyn-ligvis fått immunglobulin som følge av sekundær immunsvikt. I slike tilfeller kunne vi ha valgt å tildele behandlingen til fagområdet immunologi istedenfor kreft.

Resultatenes betydning for praksis

Den observerte økningen i forbruk av humant immunglobulin er ikke unik for Norge. De nordiske landene har et forholdsvis høyt forbruk internasjonalt (10). I 2017 var det befolkningsjusterte forbruket i Norge omtrent det dobbelte av gjennomsnittet i Europa. I 2020 lå forbruket i Norge omtrent på samme nivå som Sverige og Finland, mens i Dan-mark er forbruket noe høyere (ikke publiserte data fra Octapharma AS).

I 2020 ble det brukt mer immunglobulin totalt i Norge enn i 2019, men økningen var mindre sammenlignet med de foregående årene. I løpet av 2020 var det færre innleg-gelser på sykehus, samtidig som ikke nødvendige behandlinger og opphold på sykehus ble redusert eller uteble på grunn av covid-19.

I 2021 ser forbruket ut til å gå ned. Vi tror at covid-19 kan forklare en del av tilbake-gangen. I en nylig publisert rapport fra USA er det beskrevet en tilsvarende reduksjon (103). Forfatterne antar at en tilbakegang i nye diagnoser på 15 til 20 % kan ha ført til mindre bruk av immunglobulin som følge av den pågående pandemien. En tilsvarende utvikling er vist i England (17).

I markedsprognoser for plasmaderiverte legemidler vi har fått tilgang til, er en langsik-tig økning i bruk av immunglobulin forventet både i Norge, i Europa og globalt (10). Det er også oppfatningen blant ekspertene i dette prosjektet. For eksempel er det forventet flere pasienter som utvikler immunsvikt etter hematologisk kreftsykdom. Økt forventet levetid og lengre overlevelse etter behandling vil føre til større bruk av immunglobulin.

At det er forskjeller mellom fylker i mengden immunglobulin som forskrives, er ikke uventet. Legemidlene brukes ved mange sykdommer og tilstander. Vi kan ikke ute-lukke, men tror ikke at det vil være store forskjeller i forekomst av sykdommene mel-

lom fylkene. Forskjeller i diagnose av enkelte sykdommer, ulike vurderinger av indikasjon for behandling, ulik dosering, ulike doseringsintervaller og varighet av behandling kan være andre mulige forklaringer.

Vi tror at fraværet av nasjonale retningslinjer eller veiledning for de fleste av tilstandene er den mest sannsynlige forklaringen for de observerte forskjellene i bruk innenfor Norge. Flere av ekspertene vi snakket med understreker at nasjonale ulikheter i forskning og bruk av immunglobulin bør tas opp til diskusjon i de ulike fagområdene.

Kunnskapshull og eventuelt videre arbeid

Vår kartlegging bekrefter at robuste studier som kan vise effekt ved mange tilstander er begrenset eller mangler. Vi fant systematiske oversikter som belyser effekt av immunglobuliner for de sykdomsgruppene vi søkte etter. Mange av oversiktene påpeker mangelfull dokumentasjon av effekt. For tilstander som forekommer svært sjeldent vil det være krevende eller ikke praktisk mulig å gjennomføre store internasjonale, kontrollerte og randomiserte studier.

Under utarbeidelsen av denne rapporten fant vi rapporter og anbefalinger for bruk av immunglobulin som er gjort blant annet i England, Canada og Australia, og som er kort beskrevet i innledningen.

En arbeidsgruppe i Canada har analysert bruk av humant immunglobulin per fagområde i 2021 (24). Det samlede forbruket var høyest ved nevrologiske sykdommer som CIDP, Myasthenia gravis og multifokal motorisk nevropati. Bruk ved hypogammaglobulinemi, hematologisk kreftsykdom og stamcelletransplantasjon er nest høyest, etterfulgt av immunglobulinbehandling av primær immunsvikt. Det er vanskelig å sammenligne disse analysene direkte med norske forhold, da vi ikke har detaljert nok informasjon om forbruk per diagnose. Fordelingen på tvers av fagområder, ikke enkeltdiagnoser, ser ut til å være sammenlignbar med våre tall på forbruk i Norge.

I Canada finnes det retningslinjer (*commissioning guidelines*) for bruk, basert på et utvalg av relevante indikasjoner som er aktuelle for immunglobulinbehandling. I dette arbeidet inngår resultater av både effekt og sikkerhets fra systematiske oversikter. Som et eksempel ble effektdata for 31 av 34 utvalgte diagnoser innenfor revmatologi vurdert som mangelfull. Til tross for manglende effektdokumentasjon anbefales behandling med immunglobulin ved flere av disse tilstandene. Anbefalingen bygger i stor grad på vurderinger fra kliniske eksperter.

En arbeidsgruppe ved *American Academy of Allergy, Asthma & Immunology* (11) har vurdert kunnskapsgrunnlaget for en rekke sykdommer der det kan være aktuelt å behandle pasienter med immunglobulin i USA. Mange av pasientgruppene vil kunne få behandling, selv om godkjenning mangler og kunnskapsgrunnlaget er mangelfullt.

I et mulig fremtidig arbeid med å utvikle anbefalinger for bruk av immunglobulin vil det være nødvendig å ta aspekter som tilstandens alvorlighet og muligheter for alternativ behandling med i betraktning. En vurdering av klinisk effekt alene vil ikke være tilstrekkelig for å gi gode veiledende anbefalinger for bruk. Det samme gjelder en eventuell prioritering av pasientgrupper.

Dersom det skal utarbeides behandlingsanbefalinger, retningslinjer eller andre veiledende dokumenter også i Norge, kan det være hensiktsmessig å prioritere fagområder hvor humant immunglobulin er mest brukt, det vil si i behandling av hematologiske og nevrologiske tilstander, samt primær og sekundær immunsvikt.

Dersom en prioriteringsplan for en potensiell mangelsituasjon skal utvikles, kan det være hensiktsmessig å involvere flere aktører, inkludert kliniske eksperter fra ulike fagdisipliner, slik helsemyndighetene i for eksempel Canada har gjort. Det er mulig å ta utgangspunkt i eksisterende retningslinjer og tilpasse dem til norske forhold. Her viser vi til eksisterende verktøy som ADAPTE (<https://g-i-n.net/>) (104) og DECIDE (<https://www.decide-collaboration.eu/>) (105).

Konklusjon

Det foreligger effektdokumentasjon ved sykdommer som er godkjent for behandling med humant immunglobulin. For tilstander hvor legemidlene brukes uten indikasjon har den antatte kliniske effekten som oftest begrenset forankring i forskning. Siden vi ikke har vurdert kvaliteten på de inkluderte studiene eller vår tillit til resultatene i denne forenklete metodevurderingen, har vi ikke grunnlag for å vurdere om effekt ved enkelte tilstander er godt nok dokumentert.

Om lag ni av ti pasienter som fikk immunglobulin i 2020 ble behandlet for primær eller sekundær immunsvikt eller en hematologisk eller nevrologisk tilstand.

Forbruket av humant immunglobulin i Norge har økt med 55 % i perioden mellom 2016 og 2020. Offentlige utgifter på IVIG og SCIG har økt i større grad enn økningen i forbruket tilsier, med 119 % i samme periode. Vi ser geografiske forskjeller i bruk av disse legemidler, hvor noen fylker har et nær tredobbelt forbruk sammenlignet med andre fylker. Dette tyder på at praksis for forskrivning og behandling ikke er lik i hele Norge.

Referanser

1. Nye metoder. Humant immunglobulin - Effekt ved ulike bruksområder/indikasjoner: Sekretariatet for nye metoder [lest 19.02.2021]. Tilgjengelig fra: <https://nyemetoder.no/metoder/humant-immunglobulin>
2. Hartmann J, Klein HG. Supply and demand for plasma-derived medicinal products - A critical reassessment amid the COVID-19 pandemic. *Transfusion* 2020;60(11):2748-52.
3. Prevot J, Jolles S. Global immunoglobulin supply: steaming towards the iceberg? *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2020;20(6):557-64.
4. European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg). EMA/CHMP/BPWP/94033/2007 rev. 3. Committee for Medicinal Products for Human use CHMP); 2018. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-human-normal-immunoglobulin-intravenous-administration-ivig-rev-3_en.pdf
5. European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for subcutaneous and/or intramuscular administration (SCIg/IMIg). EMA/CHMP/BPWP/410415/2011 rev. 1; 2015. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-human-normal-immunoglobulin-subcutaneous/intramuscular-administration-scig/imig_en.pdf
6. European Medicines Agency. Guideline on core SmPC for human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg). European Medicines Agency; 2020. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-core-smpc-human-normal-immunoglobulin-intravenous-administration-ivig-rev-6_en.pdf
7. European Medicines Agency. Guideline on core SmPC for human normal immunoglobulin for subcutaneous and intramuscular administration. European Medicines Agency; 2015. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-core-smpc-human-normal-immunoglobulin-subcutaneous-intramuscular-administration_en.pdf
8. Toumi M, Urbinati MD. An EU-wide overview of the market of blood, blood components and plasma derivatives focusing on their availability for patients. Creative Ceutical Report revised by the Commission to include stakeholders' comments. 2015. Tilgjengelig fra: https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/blood_tissues_organs/docs/20150408_cc_report_en.pdf
9. Robert P. An analysis of the impact of international transfers of plasma on the availability of immunoglobulin therapies. Marketing Research Bureau; 2019. Tilgjengelig fra: https://www.pptaglobal.org/images/source/2019/Fall/An_Analysis_of_the_Imp

[act of International Transfers of Plasma on the Availability of Immunoglobulin Therapies.pdf](#)

10. Marketing Research Bureau. Forecast of the Global Immunoglobulin (IgG) Market 2023. Tilgjengelig fra: <https://marketingresearchbureau.com/list-of-reports/worldwide-immunoglobulin-igg-forecast-2023/>
11. Work Group Report of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology: 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. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:S1-46.
12. Kazatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodulation of Autoimmune and Inflammatory Diseases with Intravenous Immune Globulin. *New England Journal of Medicine* 2001;345(10):747-55.
13. Sewell WAC, Jolles S. Immunomodulatory action of intravenous immunoglobulin. *Immunology* 2002;107(4):387-93.
14. Department of Health. Demand Management Plan for Immunoglobulin Use. London, UK: Government of the United Kingdom; 2008.
15. Wimperis J, Lunn M, Jones A, Herriot R, Wood P, O'Shaughnessy D, et al. Clinical guidelines for immunoglobulin use - second edition update. Department of Health, Government of the United Kingdom; 2011. Tilgjengelig fra: https://igd.mdsas.com/wp-content/uploads/2016/04/dh_129666.pdf
16. National Health Service. Updated Commissioning Criteria for the use of therapeutic immunoglobulin (Ig) in immunology, haematology, neurology and infectious diseases in England, November 2019. NHS England, Government of the United Kingdom; 2019.
17. National Health Service. Immunoglobulin Database - Annual Report 2019/20, February 2021. NHS England, Government of the United Kingdom; 2021.
18. Magron A, Turgeon M. Optimal use of immunoglobulins in clinical immunology - English summary. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS); 2020. Tilgjengelig fra: <https://www.inesss.qc.ca/en/publications/publications/publication/usage-optimal-des-immunoglobulines-en-immunologie-clinique.html>
19. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Optimal use of immunoglobulins in hematology - English summary. INESSS; 2020.
20. Gernigon G, Guay H, Breton M-C. Optimal use of immunoglobulins in neurology - English summary. INESSS; 2017. Tilgjengelig fra: https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Traitement/INESSS-immunoglobulins_neurology_EnglishSummary.pdf
21. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Optimal use of immunoglobulins in rheumatology - English summary. INESSS; 2021.
22. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Optimal use of immunoglobulins in dermatology - English summary. INESSS; 2020.
23. Canadian Blood Services. The National Plan for Management of Shortages of Immunoglobulin Products (Ig) - Interim Guidance. Canadian Blood Services; 2020. Tilgjengelig fra: <https://www.nacblood.ca/>
24. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Validation of the management framework for a nonspecific human immunoglobulin shortage - English summary. INESSS; 2021.
25. Department of Health. Immunoglobulin Review Pilot Process I. Department of Health, The Australian Government; 2020. Tilgjengelig fra: <https://www.health.gov.au/>
26. Folkehelseinstituttet. Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Helse- og omsorgsdepartementet. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2015.
27. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. *International Journal of Social Research Methodology* 2005;8(1):19-32.

28. Levac D, Colquhoun H, O'Brien KK. Scoping studies: advancing the methodology. *Implementation Science* 2010;5(1):69.
29. Peters MDJ, Marnie C, Tricco AC, Pollock D, Munn Z, Alexander L, et al. Updated methodological guidance for the conduct of scoping reviews. *JBI Evidence Synthesis* 2020;18(10):2119-26.
30. Gadian J, Kirk E, Holliday K, Lim M, Absoud M. Systematic review of immunoglobulin use in paediatric neurological and neurodevelopmental disorders. *Developmental medicine and child neurology* 2017;59(2):136-44.
31. Veritas Health Innovation. Covidence systematic review software. Melbourne, Australia; 2009.
32. Farmastat AS. Farmastat legemiddelstatistikk [lest 06.09.2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.farmastat.no/>
33. Folkehelseinstituttet, avdeling for legemiddelstatistikk. Sykehusapotekenes legemiddelstatistikk [lest 06.09.2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/om/organisasjon/legemiddelstatistikk/>
34. Helsedirektoratet. Innsatsstyrt finansiering (ISF) – regelverk [lest 30.09.2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/tema/finansiering/innsatsstyrt-finansiering-og-drg-systemet/innsatsstyrt-finansiering-isf>
35. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. Tilgjengelig fra: <https://icd.who.int/browse10/2019/en>
36. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71.
37. Abdelrahman Z, Liu Q, Jiang S, Li M, Zhang Y, Wang X. Evaluation of the current therapeutic approaches for COVID-19: a meta-analysis. *medRxiv* 2020; [pagination missing]
38. Acero-Garcés DO, García-Perdomo HA. First line treatments for newly diagnosed primary immune thrombocytopenia in children: a systematic review and network meta-analysis. *Current pediatric reviews* 2019;16(1):61-70.
39. Adiao KJB, Espiritu AI, Roque VLA, Reyes J. Efficacy and tolerability of subcutaneously administered immunoglobulin in myasthenia gravis: A systematic review. *Journal of Clinical Neuroscience* 2020;72:316-21.
40. Ahn H, Tay J, Shea B, Hutton B, Shorr R, Knoll GA, et al. Effectiveness of immunoglobulin prophylaxis in reducing clinical complications of hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Transfusion* 2018;58(10):2437-52.
41. Aryal MR, Gosain R, Donato A, Katel A, Chakradhar R, Dhital R, et al. Effectiveness of intravenous immunoglobulin use in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood coagulation & fibrinolysis* 2020; [pagination missing]
42. Bhattacharjee S, Banerjee M. Immune Thrombocytopenia Secondary to COVID-19: a Systematic Review. *SN comprehensive clinical medicine* 2020:1-11.
43. Bourassa-Blanchette S, Knoll GA, Hutton B, Fergusson N, Bennett A, Tay J, et al. Clinical outcomes of polyvalent immunoglobulin use in solid organ transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. Part I: Kidney Transplant. *Clinical transplantation* 2019;33(6):e13560.
44. Bourassa-Blanchette S, Patel V, Knoll GA, Hutton B, Fergusson N, Bennett A, et al. Clinical outcomes of polyvalent immunoglobulin use in solid organ transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. Part II: Non-kidney transplant. *Clinical transplantation* 2019;33(7):e13625.
45. Busani S, Damiani E, Cavazzuti I, Donati A, Girardis M. Intravenous immunoglobulin in septic shock: review of the mechanisms of action and meta-analysis of the clinical effectiveness. *Minerva anesthesiologica* 2016;82(5):559-72.

46. Callander J, Robson Y, Ingram J, Piguet V. Treatment of Clinically Amyopathic Dermatomyositis in adults: A Systematic Review. *The British journal of dermatology* 2018;179(6):1248-55.
47. Chen S, Dong Y, Kiuchi MG, Wang J, Li R, Ling Z, et al. Coronary Artery Complication in Kawasaki Disease and the Importance of Early Intervention : A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA pediatrics* 2016;170(12):1156-63.
48. Costello J, Njue A, Lyall M, Heyes A, Mahler N, Philbin M, et al. Efficacy, safety, and quality-of-life of treatments for acute relapses of multiple sclerosis: results from a literature review of randomized controlled trials. *Degenerative neurological and neuromuscular disease* 2019;9:55-78.
49. Crayne CB, Mitchell C, Beukelman T. Comparison of second-line therapy in IVIg-refractory Kawasaki disease: a systematic review. *Pediatric rheumatology online journal* 2019;17(1):77.
50. Finkel I, Sternschuss M, Wollner M, Shamai S, Peled N, Turgeman I, et al. Immune-related Neutropenia Following Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors. *Journal of immunotherapy* 2020;43(2):67-74.
51. Gogou M, Papadopoulou-Alataki E, Spilioti M, Alataki S, Evangeliou A. Clinical applications of intravenous immunoglobulins in child neurology. *Current pharmaceutical biotechnology* 2017;18(8):628-37.
52. Guo F, Zhang YB. Clinical features and prognosis of patients with Guillain-Barré and acute transverse myelitis overlap syndrome. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2019;181:127-32.
53. Hua C, Bosc R, Sbidian E, De Prost N, Hughes C, Jabre P, et al. Interventions for necrotizing soft tissue infections in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018;5:CD011680.
54. Huang YC, Chien YN, Chen YT, Li YC, Chen TJ. Intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis: A systematic review and meta-analysis. *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia* 2016;151(5):515-24.
55. Humă AC, Kecskeş EM, Tulbă D, Bălănescu P, Băicuș C. Immunosuppressive treatment for peripheral neuropathies in Sjogren's syndrome - a systematic review. *Romanian journal of internal medicine* 2020;58(1):5-12.
56. Iro MA, Martin NG, Absoud M, Pollard AJ. Intravenous immunoglobulin for the treatment of childhood encephalitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017;10:CD011367.
57. Jingyi Z, Yinmei Y, Nan Y, Yanfang M, Qi Z, Weiguo L, et al. Effectiveness of Intravenous Immunoglobulin for Children with Severe COVID-19: A Rapid Review. *medRxiv* 2020. [pagination missing]
58. Jones GL, Vogt KS, Chambers D, Clowes M, Shrimpton A. What Is the Burden of Immunoglobulin Replacement Therapy in Adult Patients With Primary Immunodeficiencies? A Systematic Review. *Frontiers in immunology* 2018;9:1308.
59. Juul S, Nielsen EE, Feinberg J, Siddiqui F, Joergensen CK, Barot E, et al. Interventions for treatment of COVID-19: second edition of a living systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses (The LIVING Project). *medRxiv* 2020. [pagination missing]
60. Kaushik A, Gupta S, Sood M, Sharma S, Verma S. A Systematic Review of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 Infection. *The Pediatric infectious disease journal* 2020;39(11):e340-e6.
61. Khajuria A, Nadama HH, Gallagher M, Jones I, Atkins J. Pediatric Toxic Shock Syndrome After a 7% Burn: A Case Study and Systematic Literature Review. *Annals of plastic surgery* 2020;84(1):35-42.
62. Kim MS, An MH, Kim WJ, Hwang TH. Comparative efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of COVID-19: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS medicine* 2020;17(12):e1003501.

63. Lacombe V, Lozac'h P, Orvain C, Lavigne C, Miot C, Pellier I, et al. [Treatment of ITP and AIHA in COVID: A systematic literature review]. *La Revue de médecine interne* 2019;40(8):491-500.
64. Lee JL, Mohamed Shah N, Makmor-Bakry M, Islahudin FH, Alias H, Noh LM, et al. A Systematic Review and Meta-regression Analysis on the Impact of Increasing IgG Trough Level on Infection Rates in Primary Immunodeficiency Patients on Intravenous IgG Therapy. *Journal of clinical immunology* 2020;40(5):682-98.
65. Lewis RA, Cornblath DR, Hartung HP, Sobue G, Lawo JP, Mielke O, et al. Placebo Effect in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy: The PATH study and a systematic review. *Journal of the peripheral nervous system* 2020;25(3):230-7.
66. Lioger B, Maillot F, Ternant D, Passot C, Paintaud G, Bejan-Angoulvant T. Efficacy and Safety of Anti-D Immunoglobulins versus Intravenous Immunoglobulins for Immune Thrombocytopenia in Children: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *The Journal of pediatrics* 2019;204:225-33.
67. Lu Z, Wang F, Lv H. Efficacy of infliximab in the treatment of Kawasaki disease: A systematic review and meta-analysis. *Experimental and Therapeutic Medicine* 2021;21(1):15.
68. Lunn MPT, Nobile-Orazio E. Immunotherapy for IgM anti-myelin-associated glycoprotein paraprotein-associated peripheral neuropathies. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016;10(10):CD002827.
69. MacIsaac J, Siddiqi R, Jamula E, Li N, Baker S, Webert KE, et al. Systematic review of rituximab for autoimmune diseases: a potential alternative to intravenous immune globulin. *Transfusion* 2018;58(11):2729-35.
70. Marino S, Marino L, Greco F, Venti V, Fontana A, Timpanaro T, et al. Bickerstaff's brainstem encephalitis in childhood: a literature overview. *European review for medical and pharmacological sciences* 2020;24(24):12802-7.
71. Micieli R, Alavi A. Treatment for Livedoid Vasculopathy: A Systematic Review. *JAMA dermatology* 2018;154(2):193-202.
72. Monleón Bonet C, Waser N, Tzivelekis S, Edgar JDM, Sánchez-Ramón S, Cheng K. A systematic literature review of the effects of immunoglobulin replacement therapy on the burden of secondary immunodeficiency diseases associated with hematological malignancies and stem cell transplants. *Expert review of clinical immunology* 2020;16(9):1-11.
73. Olyaeemanesh A, Rahmani M, Goudarzi R, Rahimdel A. Safety and effectiveness assessment of intravenous immunoglobulin in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: A meta-analysis. *Medical journal of the Islamic Republic of Iran* 2016;30:336.
74. Omar NE, El-Fass KA, Abushouk AI, Elbaghdady N, Barakat AEM, Noreldin AE, et al. Diagnosis and Management of Hematological Adverse Events Induced by Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review. *Frontiers in immunology* 2020;11:1354.
75. Ortiz-Salas P, Velez-Van-Meerbeke A, Galvis-Gomez CA, Rodriguez JH. Human Immunoglobulin Versus Plasmapheresis in Guillain-Barre Syndrome and Myasthenia Gravis: A Meta-Analysis. *Journal of Clinical Neuromuscular Disease* 2016;18(1):1-11.
76. Ostman C, Chacko B. Guillain-Barré syndrome post renal transplant: A systematic review. *Transplant infectious disease* 2019;21(1):e13021.
77. Pei L, Zhang S, Huang L, Geng X, Ma L, Jiang W, et al. Antiviral agents, glucocorticoids, antibiotics, and intravenous immunoglobulin usage in 1142 patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Polish archives of internal medicine* 2020;130(9):726-33.
78. Pejčić AV. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis associated with the use of macrolide antibiotics: a review of published cases. *International journal of dermatology* 2021;60(1):12-24.

79. Podda GM, Fiorelli EM, Birocchi S, Rambaldi B, Di Chio MC, Casazza G, et al. Treatment of immune thrombocytopenia (ITP) secondary to malignancy: a systematic review. *Platelets* 2020;1-7.
80. Querol L, Crabtree M, Herepath M, Priedane E, Viejo Viejo I, Agush S, et al. Systematic literature review of burden of illness in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). *Journal of neurology* 2020. [pagination missing]
81. Racosta JM, Sposato LA, Kimpinski K. Subcutaneous versus intravenous immunoglobulin for chronic autoimmune neuropathies: A meta-analysis. *Muscle and Nerve* 2017;55(6):802-9.
82. Robinson J, Hartling L, Vandermeer B, Sebastianski M, Klassen TP. Intravenous immunoglobulin for presumed viral myocarditis in children and adults. *The Cochrane database of systematic reviews* 2020;8(8):CD004370.
83. Rosa GR, O'Brien AT, Nogueira EAG, Carvalho VM, Paz SC, Fragoso YD. There is no benefit in the use of postnatal intravenous immunoglobulin for the prevention of relapses of multiple sclerosis: findings from a systematic review and meta-analysis. *Arquivos de neuro-psiquiatria* 2018;76(6):361-6.
84. Safa H, Johnson DH, Trinh VA, Rodgers TE, Lin H, Suarez-Almazor ME, et al. Immune checkpoint inhibitor related myasthenia gravis: single center experience and systematic review of the literature. *Journal for immunotherapy of cancer* 2019;7(1):319.
85. Sala TP, Crave JC, Duracinsky M, Bompeka L, Tadmouri A, Chassany O, et al. Efficacy and patient satisfaction in the use of subcutaneous immunoglobulin immunotherapy for the treatment of auto-immune neuromuscular diseases. *Autoimmunity Reviews* 2018;17(9):873-81.
86. Samargandy S, Grose E, Chan Y, Monteiro E, Lee JM, Yip J. Medical and surgical treatment outcomes in patients with chronic rhinosinusitis and immunodeficiency: a systematic review. *International forum of allergy & rhinology* 2021.
87. Santoro JD, Lazzareschi DV, Campen CJ, Van Haren KP. Pediatric Bickerstaff brainstem encephalitis: a systematic review of literature and case series. *Journal of neurology* 2018;265(1):1-10.
88. Shabaninejad H, Asgharzadeh A, Rezaei N, Rezapoor A. A Comparative Study of Intravenous Immunoglobulin and Subcutaneous Immunoglobulin in Adult Patients with Primary Immunodeficiency Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Expert review of clinical immunology* 2016;12(5):1-8.
89. Shimizu T, Morita T, Kumanogoh A. The therapeutic efficacy of intravenous immunoglobulin in anti-neutrophilic cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a meta-analysis. *Rheumatology* 2020;59(5):959-67.
90. Shrestha P, Karmacharya P, Wang Z, Donato A, Joshi AY. Impact of IVIG vs. SCIG on IgG trough level and infection incidence in primary immunodeficiency diseases: A systematic review and meta-analysis of clinical studies. *The World Allergy Organization journal* 2019;12(10):100068.
91. Walters GD, Willis NS, Cooper TE, Craig JC. Interventions for renal vasculitis in adults. *The Cochrane database of systematic reviews* 2020;1:CD003232.
92. Wan SS, Ying TD, Wyburn K, Roberts DM, Wyld M, Chadban SJ. The Treatment of Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplantation: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplantation* 2018;102(4):557-68.
93. Wijetilleka S, Mukhtyar C, Jayne D, Ala A, Bright P, Chinoy H, et al. Immunoglobulin replacement for secondary immunodeficiency after B-cell targeted therapies in autoimmune rheumatic disease: Systematic literature review. *Autoimmunity Reviews* 2019;18(5):535-41.
94. Yan F, Xiong R, Cheng X, Chen Y, Zhang F, Zhang H. Effect of Early Intravenous Immunoglobulin Therapy in Kawasaki Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pediatr* 2020;8:593435.

95. Yang Y, Yu X, Zhang F, Xia Y. Evaluation of the Effect of Intravenous Immunoglobulin Dosing on Mortality in Patients with Sepsis: A Network Meta-analysis. *Clinical therapeutics* 2019;41(9):1823-38.
96. Zerdes I, Tolia M, Nikolaou M, Tsoukalas N, Velentza L, Hajjiioannou J, et al. How can we effectively address the paraneoplastic dermatomyositis: Diagnosis, risk factors and treatment options. *Journal of the Balkan Union of Oncology* 2017;22(4):1073-80.
97. Zhang J, Lu Z, Xiao W, Hua T, Zheng Y, Yang M. Efficacy and Safety of Recombinant Human Thrombopoietin on Sepsis Patients With Thrombocytopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in pharmacology* 2020;11:940.
98. Zwiers C, Scheffer-Rath ME, Lopriore E, de Haas M, Liley HG. Immunoglobulin for alloimmune hemolytic disease in neonates. *The Cochrane database of systematic reviews* 2018;3:CD003313.
99. Agarwal S, Cunningham-Rundles C. Thymoma and immunodeficiency (Good syndrome): A report of 2 unusual cases and review of the literature. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 2007;98(2):185-90.
100. Malphettes M, Gerard L, Galicier L, Boutboul D, Asli B, Szalat R, et al. Good Syndrome: An Adult-Onset Immunodeficiency Remarkable for Its High Incidence of Invasive Infections and Autoimmune Complications. *Clinical Infectious Diseases* 2015;61(2):e13-e9.
101. Rivoisy C, Besse B, Girard N, Lioger B, Viallard JF, Lega JC, et al. Thymic epithelial tumor-Associated Cytopenia: A 10-year observational study in France. *Journal of Thoracic Oncology* 2016;11(3):391-9.
102. Tarr PE, Sneller MC, Mechanic LJ, Economides A, Eger CM, Strober W, et al. Infections in patients with immunodeficiency with thymoma (good syndrome): Report of 5 cases and review of the literature. *Medicine* 2001;80(2):123-33.
103. Marketing Research Bureau. The plasma proteins market in the United States 2020. Marketing Research Bureau: 2021.
104. Guidelines International Network, The ADAPTE Collaboration. The ADAPTE Process: Resource Toolkit for Guideline Adaption [lest 24.09.2021]. Tilgjengelig fra: <http://www.g-i-n.net>
105. GRADE Working Group. DECIDE tools [lest 24.09.2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.decide-collaboration.eu/>
106. Anh-Tu Hoa S, Hudson M. Critical review of the role of intravenous immunoglobulins in idiopathic inflammatory myopathies. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2017;46(4):488-508.
107. Aronoff SC, Hall A, Del Vecchio MT. The Natural History of SARS-Cov-2 Related Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C): A Systematic Review. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* 2020. [pagination missing]
108. Assfalg V, Hüser N. Heparin-induced thrombocytopenia in solid organ transplant recipients: The current scientific knowledge. *World journal of transplantation* 2016;6(1):165-73.
109. Cholera M, Chainani-Wu N. Management of Pemphigus Vulgaris. *Advances in Therapy* 2016;33(6):910-58.
110. Constantin A, Năstase D, Tulbă D, Bălănescu P, Băicuș C. Immunosuppressive therapy of systemic lupus erythematosus associated peripheral neuropathy: A systematic review. *Lupus* 2020:961203320948181.
111. Cui J, Wei X, Lv H, Li Y, Li P, Chen Z, et al. The clinical efficacy of intravenous IgM-enriched immunoglobulin (pentaglobin) in sepsis or septic shock: a meta-analysis with trial sequential analysis. *Annals of intensive care* 2019;9(1):27.
112. Dourmishev LA, Guleva DV, Miteva LG. Intravenous immunoglobulins for treatment of connective tissue diseases in dermatology. *Wiener medizinische Wochenschrift* 2018;168(9-10):213-7.
113. Farhood Z, Ong AA, Discolo CM. PANDAS: A systematic review of treatment options. *International journal of pediatric otorhinolaryngology* 2016;89:149-53.

114. Geng J, Dong J, Li Y, Ni H, Jiang K, Shi LL, et al. Intravenous immunoglobulins for epilepsy. *The Cochrane database of systematic reviews* 2019;12:CD008557.
115. Ghasemian K, Ghasemian K, Pan W, Pan W, Anand S, Ton N, et al. Effectiveness of intravenous immunoglobulin versus infliximab in patients with refractory Kawasaki Disease. *J Invest Med* 2020;68(1):A104-5.
116. Guo Y, Ding S, Guo H, Li S, Lu X, Chen Z, et al. Graft-versus-host-disease after kidney transplantation: A case report and literature review. *Medicine* 2017;96(26):e7333.
117. Gupta LK, Martin AM, Agarwal N, D'Souza P, Das S, Kumar R, et al. Guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: An Indian perspective. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology* 2016;82(6):603-25.
118. Haber R, Bachour J, El Gemayel M. Scleromyxedema treatment: a systematic review and update. *International journal of dermatology* 2020. [pagination missing]
119. Hermetter C, Fazekas F, Hochmeister S. Systematic Review: Syndromes, Early Diagnosis, and Treatment in Autoimmune Encephalitis. *Frontiers in neurology* 2018;9:706.
120. Huang X, Sun Y, Su G, Li Y, Shuai X. Intravenous Immunoglobulin Therapy for Acute Myocarditis in Children and Adults. *International heart journal* 2019;60(2):359-65.
121. Haag CK, Ortega-Loayza AG, Latour E, Keller JJ, Fett NM. Clinical factors influencing the response to intravenous immunoglobulin treatment in cases of treatment-resistant pyoderma gangrenosum. *The Journal of dermatological treatment* 2020;31(7):1-13.
122. Imazio M, Lazaros G, Picardi E, Vasileiou P, Carraro M, Tousoulis D, et al. Intravenous human immunoglobulins for refractory recurrent pericarditis: a systematic review of all published cases. *Journal of cardiovascular medicine* 2016;17(4):263-9.
123. Iwata H, Vorobyev A, Koga H, Recke A, Zillikens D, Prost-Squarcioni C, et al. Meta-analysis of the clinical and immunopathological characteristics and treatment outcomes in epidermolysis bullosa acquisita patients. *Orphanet journal of rare diseases* 2018;13(1):153.
124. Jiao W, Tan SR, Huang YF, Mu L, Yang Y, Wang Y, et al. The Effectiveness of Different Doses of Intravenous Immunoglobulin on Severe Hand, Foot and Mouth Disease: A Meta-Analysis. *Medical principles and practice* 2019;28(3):256-63.
125. Kitanosono H, Motomura M, Tomita H, Iwanaga H, Iwanaga N, Irioka T, et al. [Paraneoplastic Cerebellar Degeneration with Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome: A Report of an Effectively Treated Case and Systematic Review of Japanese Cases]. *Shinkei kenkyu no shinpo* 2019;71(2):167-74.
126. Knaak C, Schuster FS, Nyvlt P, Spies C, Feinkohl I, Beutel G, et al. Treatment and Mortality of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Adult Critically Ill Patients: A Systematic Review With Pooled Analysis. *Critical care medicine* 2020;48(11):e1137-46.
127. Li J, Wang BL, Feng RB, Li GD. Efficacy of glucocorticoids combined with immunoglobulin in initial treatment of Kawasaki disease: A Meta analysis. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics* 2016;18(6):527-33.
128. Li Y, Yu Y, Chen S, Liao Y, Du J. Corticosteroids and Intravenous Immunoglobulin in Pediatric Myocarditis: A Meta-Analysis. *Frontiers in pediatrics* 2019;7:342.
129. Li Y, Yang S, Wang G, Liu M, Zhang Z, Liu H, et al. Effects of immunotherapy on mortality in neonates with suspected or proven sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *BMC pediatrics* 2019;19(1):270.
130. Lieberman L, Greinacher A, Murphy MF, Bussel J, Bakchoul T, Corke S, et al. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: recommendations for evidence-based practice, an international approach. *British journal of haematology* 2019;185(3):549-62.

131. Lu Q, Luo J, Hao H, Liu R, Jin H, Jin Y, et al. Efficacy and safety of long-term immunotherapy in adult patients with MOG antibody disease: a systematic analysis. *Journal of neurology* 2020. [pagination missing]
132. Mahdi-Rogers M, Brassington R, Gunn AA, van Doorn PA, Hughes RAC. Immunomodulatory treatment other than corticosteroids, immunoglobulin and plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017;5:CD003280.
133. Miguel D, Lukacs J, Illing T, Elsner P. Treatment of necrobiotic xanthogranuloma - a systematic review. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2017;31(2):221-35.
134. Motamed-Gorji N, Matin N, Tabatabaie O, Pavone P, Romano C, Falsaperla R, et al. Biological drugs in Guillain-Barré Syndrome: an update. *Current neuropharmacology* 2017;15(7):938-50.
135. Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for suspected or proven infection in neonates. *The Cochrane database of systematic reviews* 2020;1:CD001239.
136. Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low birth weight infants. *The Cochrane database of systematic reviews* 2020;1:CD000361.
137. Ozen S, Marks SD, Brogan P, Groot N, de Graeff N, Avcin T, et al. European consensus-based recommendations for diagnosis and treatment of immunoglobulin A vasculitis-the SHARE initiative. *Rheumatology* 2019;58(9):1607-16.
138. Papachristos DA, Oon S, Hanly JG, Nikpour M. Management of inflammatory neurologic and psychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2020;51(1):49-71.
139. Qin W, Huang SL, Li TT. [Clinical effect of anti-D immunoglobulin in treatment of childhood immune thrombocytopenia: a Meta analysis]. *Zhongguo dang dai er ke za zhi* 2017;19(10):1070-6.
140. Qing Z, Luo Y, Yan S, Zhu H, Huang P, Zhou Z, et al. [Efficacy of intravenous immunoglobulin in the adjuvant treatment of patients with severe sepsis: a Meta analysis]. *Zhonghua wei zhong bing ji jiu yi xue* 2016;28(5):407-12.
141. Radia T, Williams N, Agrawal P, Harman K, Weale J, Cook J, et al. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. *Paediatric respiratory reviews* 2020.
142. Remy KE, Custer JW, Cappell J, Foster CB, Garber NA, Walker LK, et al. Pediatric Anti-N-Methyl-d-Aspartate Receptor Encephalitis: A Review with Pooled Analysis and Critical Care Emphasis. *Frontiers in pediatrics* 2017;5:250.
143. Salman S, Awad M, Sarsik S, Ibrahim AM, Fathi M, Agha NY, et al. Treatment options for autoimmune bullous dermatosis other than systemic steroids; a systematic review and network meta-analysis. *Dermatologic therapy* 2020:e13861.
144. Saltychev M, Mikkelsen M, Laimi K. Medication of inclusion body myositis: a systematic review. *Acta neurologica Scandinavica* 2016;133(2):97-102.
145. Sanders SL, Agwan S, Hassan M, van Driel ML, Del Mar CB. Immunoglobulin treatment for hospitalised infants and young children with respiratory syncytial virus infection. *The Cochrane database of systematic reviews* 2019;8:CD009417.
146. Schwitzguebel AJP, Jandus P, Lacroix JS, Seebach JD, Harr T. Immunoglobulin deficiency in patients with chronic rhinosinusitis: Systematic review of the literature and metaanalysis. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2016:10.
147. Shah J, Sijun L, Hui Z, Zeb F, Haq IU, Ullah A. Neurological Complications Of Hand, Foot And Mouth Disease In Children: A Review. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad* 2020;32(4):562-9.

148. Siegels D, Heratizadeh A, Abraham S, Binnmyr J, Brockow K, Irvine AD, et al. Systemic treatments in the management of atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2020. [pagination missing]
149. Sigra S, Hesselmark E, Bejerot S. Treatment of PANDAS and PANS: a systematic review. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 2018;86:51-65.
150. Song H, Lahood N, Mostaghimi A. Intravenous Immunoglobulin as Adjunct Therapy for Refractory Pyoderma Gangrenosum: Systematic Review of Cases and Case Series. *The British journal of dermatology* 2018;178(2):363-8.
151. Stuby J, Herren T, Schwegler Naumburger G, Papet C, Rudiger A. Immune checkpoint inhibitor therapy-associated encephalitis: a case series and review of the literature. *Swiss medical weekly* 2020;150:w20377.
152. Tavakolpour S. The role of intravenous immunoglobulin in treatment of mucous membrane pemphigoid: A review of literature. *Journal of Research in Medical Sciences* 2016;21(1):1-10.
153. Tenti S, Cheleschi S, Guidelli GM, Galeazzi M, Fioravanti A. Intravenous immunoglobulins and antiphospholipid syndrome: How, when and why? A review of the literature. *Autoimmunity Reviews* 2016;15(3):226-35.
154. Tsai TY, Huang IH, Chao YC, Li H, Hsieh TS, Wang HH, et al. Treating toxic epidermal necrolysis with systemic immunomodulating therapies: a systematic review and network meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2020. [pagination missing]
155. Urban ML, Bettiol A, Serena C, Comito C, Turrini I, Fruttuoso S, et al. Intravenous immunoglobulin for the secondary prevention of stillbirth in obstetric antiphospholipid syndrome: A case series and systematic review of literature. *Autoimmunity Reviews* 2020;19(9):102620.
156. van de Logt AE, Hofstra JM, Wetzels JF. Pharmacological treatment of primary membranous nephropathy in 2016. *Expert review of clinical pharmacology* 2016;9(11):1463-78.
157. Veltri NL, Hladunewich M, Bhasin A, Garland J, Thomson B. De novo antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in pregnancy: a systematic review on maternal, pregnancy and fetal outcomes. *Clinical kidney journal* 2018;11(5):659-66.
158. Winkelhorst D, Murphy MF, Greinacher A, Shehata N, Bakchoul T, Massey E, et al. Antenatal management in fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: a systematic review. *Blood* 2017;129(11):1538-47.
159. Winter MP, Sulzgruber P, Koller L, Bartko P, Goliash G, Niessner A. Immunomodulatory treatment for lymphocytic myocarditis - a systematic review and meta-analysis. *Heart failure reviews* 2018;23(4):573-81.
160. Yamaji N, da Silva Lopes K, Shoda T, Ishitsuka K, Kobayashi T, Ota E, et al. TNF- α blockers for the treatment of Kawasaki disease in children. *The Cochrane database of systematic reviews* 2019;8:CD012448.
161. Yang Y, Pan JJ, Zhou XG, Zhou XY, Cheng R, Hu YH. The effect of immunoglobulin treatment for hemolysis on the incidence of necrotizing enterocolitis - a meta-analysis. *European review for medical and pharmacological sciences* 2016;20(18):3902-10.
162. Ye LP, Zhang C, Zhu QX. The Effect of Intravenous Immunoglobulin Combined with Corticosteroid on the Progression of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Meta-Analysis. *PloS one* 2016;11(11):e0167120.
163. Yen CY, Hung MC, Wong YC, Chang CY, Lai CC, Wu KG. Role of intravenous immunoglobulin therapy in the survival rate of pediatric patients with acute myocarditis: A systematic review and meta-analysis. *Scientific reports* 2019;9(1):10459.
164. Zhao CY, Chiang YZ, Murrell DF. Neonatal Autoimmune Blistering Disease: A Systematic Review. *Pediatric dermatology* 2016;33(4):367-74.
165. Zhu T, Xu A, Bai X, He Y, Zhang H. [Effect of convalescent plasma and immunoglobulin on patients with severe acute respiratory syndrome: a

- systematic review]. *中华危重病急救医学 (Chinese Critical Care Medicine)* 2020;32(4):435-8.
166. Zimmermann S, Sekula P, Venhoff M, Motschall E, Knaus J, Schumacher M, et al. Systemic Immunomodulating Therapies for Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA dermatology* 2017;153(6):514-22.
 167. Arsura EL, Bick A, Brunner NG, Namba T, Grob D. High-dose intravenous immunoglobulin in the management of myasthenia gravis. *Archives of Internal Medicine* 1986;146(7):1365-8.
 168. Catanzaro JR, Lee AI, Price CC. Profoundly low immunoglobulins, lymphopenia, thymoma and no infections. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2015;135(2):AB15.
 169. Kuqo A, Buda L, Vyshka G. Retrospective study of 26 patients with myasthenia gravis. *Revue Neurologique* 2010;166 (3):361-2.
 170. Lau KKW, Ng CSH, Wan IYP, Wong RHL, Yeung ECL, Kwok MWT, et al. Thymectomy for patients with myasthenic crisis. 21st European Conference on General Thoracic Surgery; Birmingham, United Kingdom. Tilgjengelig fra: <https://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed14&AN=71146072>
 171. Niparuck P, Kanoksil W, Wacharapornin P, Chantrathammachart P, Boongird S. Etiologies and Treatment Burden in Adult Patients with Pure Red Cell Aplasia: A Single-Center Experience and Review of Literature. *Anemia* 2020; [pagination missing]
 172. Nosadini M, Mohammad SS, Suppiej A, Sartori S, Dale RC, Barclay P, et al. Intravenous immunoglobulin in paediatric neurology: safety, adherence to guidelines, and long-term outcome. *Developmental Medicine and Child Neurology* 2016;58(11):1180-92.
 173. Oh SJ, Morgan MB, Lu L, Hatanaka Y, Hemmi S, Young A, et al. Different characteristic phenotypes according to antibody in myasthenia gravis. *Journal of Clinical Neuromuscular Disease* 2012;14(2):57-65.
 174. Spalek P, Schnorrer M, Cibulcik F. [Simultaneous occurrence of acute myasthenia gravis and acute polymyositis in 3 patients and in 2 patients also associated with a thymoma]. *Rozhledy V Chirurgii* 2000;79(10):468-70.
 175. Takeuchi T, Sugita K, Suzuki Y, Satoh Y, Fukui T. [Clinical evaluation of myasthenia gravis in elderly patients]. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi - Japanese Journal of Geriatrics* 1995;32(5):362-9.
 176. Virameteekul S, Charoensri S, Sawanyawisuth K, Tiamkao S. Concurrence of myasthenia gravis and thyroid disorders: A retrospective database study. *Journal of the ASEAN Federation of Endocrine Societies* 2019;34(2):153-7.
 177. Wang YX, Tian XP, Zhang X, Zhao Y, Dong Y. [Clinical analysis of Good's syndrome in 10 cases]. *Chung-Hua i Hsueh Tsa Chih [Chinese Medical Journal]* 2011;91(21):1490-2.
 178. Werneck LC, Scola RH, Germiniani FM, Comerlato EA, Cunha FM. Myasthenic crisis: report of 24 cases. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 2002;60(3-A):519-26.
 179. Zouvelou V, Papathanasiou A, Rentzos M, Gika A, Evdokimidis I. Myasthenia gravis in seniors. *European Journal of Neurology* 2011;18:286.

Vedlegg 1: Søkestrategi

Søkestrategi for systematiske oversikter

Database: Epistemonikos

Søk 1:

Title/Abstract: Immunoglobulin*

Avgrensning på Systematic Review og siste 5 år

Antall treff: 508

Søk 2:

(Antibodies OR Anti-bodies OR Paraproteins OR Gammaglobulin* OR Immuno-globulin*)
NOT Immunoglobulin*

Limits: Publication years – last 5 years.

Publication type: Systematic Review, Structured Summary and Broad Synthesis

Antall treff: 1109

Søkestrategi for kontrollerte, ikke-kontrollerte og pågående studier

Database: Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) <1946 to June 16, 2021>

Search Date: 21.06.21

1	Thymoma/	(8052)
2	(Thymoma* or (thymus adj1 (cancer* or neoplasms or tumo*)) or (thymoma adj1 (immune and deficiency)) or Goods syndrome or Good's syndrome or (thym* adj1 carcinoma*)).ti,ab,kf.	(10585)
3	Encephalomyelitis, Acute Disseminated/	(1985)
4	((Acute adj1 (Disseminated and Encephalomyeliti*)) or (Acute adj1 (Demyelinating and Encephalomyeliti*)) or (Encepha* adj1 (Postvaccinal or vaccin* or postexanthem or postinfectious)) or ADEM).ti,ab,kf.	(3317)
5	exp Immunoglobulins/	(914733)
6	(Immunoglobulin* or (Immune adj1 Globulin*)).ti,ab,kf.	(165966)
7	1 or 2 or 3 or 4	(16469)
8	5 or 6	(973475)
9	7 and 8	(2519)
10	randomized controlled trial.pt.	(533470)
11	controlled clinical trial.pt.	(94207)
12	multicenter study.pt.	(296312)
13	pragmatic clinical trial.pt.	(1771)
14	non-randomized controlled trials as topic/	(932)

15	interrupted time series analysis/	(1262)
16	controlled before-after studies/	(618)
17	(randomis* or randomiz* or randomly).ti,ab.	(971249)
18	groups.ab.	(2207343)
19	(trial or multicenter or multi center or multicentre or multi centre).ti.	(289037)
20	(intervention? or effect? or impact? or controlled or control group? or (before adj5 after) or (pre adj5 post) or ((pretest or pre test) and (posttest or post test)) or quasiexperiment* or quasi experiment* or pseudo experiment* or pseudoexperiment* or evaluat* or time series or time point? or repeated measur*).ti,ab.	(10321839)
21	10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20	(11486140)
22	exp Animals/	(24207906)
23	Humans/	(19366282)
24	22 not (22 and 23)	(4841624)
25	review.pt.	(2814596)
26	meta analysis.pt.	(134333)
27	news.pt.	(207451)
28	comment.pt.	(913936)
29	editorial.pt.	(570607)
30	cochrane database of systematic reviews.jn.	(15405)
31	comment on.cm.	(913883)
32	(systematic review or literature review).ti.	(194171)
33	24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32	(9050804)
34	21 not 33	(8171130)
35	9 and 34	(514)

Database: Embase <1974 to 2021 June 18>

Search Date: 21.06.21

1	exp Thymoma/	(15568)
2	(Thymoma* or (thymus adj1 (cancer* or neoplasms or tumo*)) or (thymoma adj1 (immune and deficiency)) or Goods syndrome or Good's syndrome or (thym* adj1 carcinoma*).ti,ab,kw.	(13170)
3	acute disseminated encephalomyelitis/	(2879)
4	((Acute adj1 (Disseminated and Encephalomyeliti*)) or (Acute adj1 (Demyelinating and Encephalomyeliti*)) or (Encepha* adj1 (Postvaccinal or vaccin* or postexanthem or postinfectious)) or ADEM).ti,ab,kw.	(4732)
5	exp Immunoglobulins/	(515313)
6	(Immunoglobulin* or (Immune adj1 Globulin*).ti,ab,kw.	(207353)
7	1 or 2 or 3 or 4	(24003)
8	5 or 6	(581373)
9	7 and 8	(3068)
10	Randomized Controlled Trial/	(662241)
11	Controlled Clinical Trial/	(464244)
12	Quasi Experimental Study/	(8345)
13	Pretest Posttest Control Group Design/	(570)
14	Time Series Analysis/	(29405)
15	Experimental Design/	(21060)
16	Multicenter Study/	(290752)
17	(randomis* or randomiz* or randomly or random allocat*).ti,ab.	(1371452)
18	groups.ab.	(3086062)

19	(trial or effect? or impact? or multicentre or multicenter or multi centre or multi center).ti.	(2770506)
20	(intervention* or controlled or control group or compare or compared or (before adj5 after) or (pre adj5 post) or pretest or pre test or posttest or post test or quasiexperiment* or quasi experiment* or evaluat* or effect or impact or time series or time point? or repeated measur*).ti,ab.	(14099789)
21	10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20	(15625393)
22	(systematic review or literature review).ti.	(232454)
23	"cochrane database of systematic reviews".jn.	(15332)
24	Nonhuman/	(6587113)
25	22 or 23 or 24	(6823988)
26	21 not 25	(12345285)
27	9 and 26	(818)

Database: Cochrane Central Trials

Search date: 21/06/2021

#1	MeSH descriptor: [Thymoma] explode all trees	17
#2	(Thymoma* or (thymus adj1 (cancer* or neoplasms or tumo*)) or (thymoma adj1 (immune and deficiency)) or Goods syndrome or Good's syndrome or (thym* adj1 carcinoma*))	5085
#3	MeSH descriptor: [Encephalomyelitis, Acute Disseminated] explode all trees	3
#4	((Acute adj1 (Disseminated and Encephalomyeliti*)) or (Acute adj1 (Demyelinating and Encephalomyeliti*)) or (Encepha* adj1 (Postvaccinal or vaccin* or postexanthem or postinfectious)) or ADEM)	3602
#5	MeSH descriptor: [Immunoglobulins] explode all trees	26918
#6	(Immunoglobulin* or (Immune adj1 Globulin*))	14714
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4	7864
#8	#5 OR #6	34006
#9	#7 AND #8 in Trials	80

Register: ClinicalTrials.gov (pågående studier)

Søkefelt: Other terms

Søkestreng: (Immunoglobulins AND (Thymoma OR Acute Disseminated Encephalomyelitis))

Antall treff: 20

Register: WHO ICTRP Search Portal (pågående studier)

Søkested: Basic search

Søkeord: immunoglobulin AND thymoma OR immunoglobulin AND acute disseminated encephalomyelitis OR immunoglobulin AND ADEM OR immunoglobulins AND thymoma OR immunoglobulins AND acute disseminated encephalomyelitis OR immunoglobulins AND ADEM AND thymoma OR immune globulin AND acute disseminated encephalomyelitis OR immune globulin AND ADEM OR immune globulins AND thymoma OR immune globulins AND acute disseminated encephalomyelitis OR immune globulins AND ADEM

Antall treff: 1

Register: EU Clinical Trials Register (pågående studier)

Søkeord: ((immunoglobulin OR immunoglobulins OR "immune globulin" OR "immune globulins") AND (Thymoma OR "Acute Disseminated Encephalomyelitis"))

Antall treff: 6

Vedlegg 2: Ekskluderte studier lest i fulltekst

Systematiske oversikter eller metodevurderinger med eksklusjonsårsak

Studie (referanse)	Begrunnelse for eksklusjon
Anh-Tu Hoa 2017 (106)	Wrong patient population
Aronoff 2020 (107)	Wrong outcomes
Assfalg 2016 (108)	Wrong study design
Cholera 2016 (109)	Wrong study design
Constantin 2020 (110)	Wrong patient population
Cui 2019 (111)	Wrong intervention
Dourmishev 2018 (112)	Wrong patient population
Farhood 2016 (113)	Wrong patient population
Geng 2019 (114)	Wrong patient population
Ghasemian 2020 (115)	Wrong publication type (congress abstract)
Guo 2017 (116)	Wrong study design
Gupta 2016 (117)	Wrong patient population
Haber 2020 (118)	Wrong patient population
Hermetter 2018 (119)	Wrong study design
Huang 2019 (120)	Wrong patient population
Haag 2020 (121)	Wrong patient population
Imazio 2016 (122)	Wrong patient population
Iwata 2018 (123)	Wrong patient population
Jiao 2019 (124)	Wrong patient population
Kitanosono 2019 (125)	Wrong language (japanese)
Knaak 2020 (126)	Wrong patient population
Li 2016 (127)	Wrong language (chinese)
Li 2019 (128)	Wrong patient population
Li 2019 (129)	Wrong patient population
Lieberman 2019 (130)	Wrong patient population

Lu 2020 (131)	Wrong patient population
Mahdi-Rogers 2017 (132)	Wrong intervention
Miguel 2017 (133)	Wrong patient population
Motamed-Gorji 2017 (134)	Wrong intervention
Ohlsson 2020 (135)	Wrong patient population
Ohlsson 2020 (136)	Wrong patient population
Ozen 2019 (137)	Wrong study design
Papachristos 2020 (138)	Wrong patient population
Qin 2017 (139)	Wrong patient population
Qing 2016 (140)	Wrong language (chinese)
Radia 2020 (141)	No data
Remy 2017 (142)	No data
Salman 2020 (143)	Wrong patient population
Saltychev 2016 (144)	Wrong patient population
Sanders 2019 (145)	Wrong patient population
Schwitzguebel 2016 (146)	Wrong outcomes
Shah 2020 (147)	Wrong patient population
Siegels 2020 (148)	Wrong patient population
Sigra 2018 (149)	Wrong patient population
Song 2018 (150)	Wrong patient population
Stuby 2020 (151)	Wrong outcomes
Tavakolpour 2016 (152)	Wrong patient population
Tenti 2016 (153)	Wrong patient population
Tsai 2020 (154)	Wrong patient population
Urban 2020 (155)	Wrong patient population
van de Logt 2016 (156)	Wrong patient population
Veltri 2018 (157)	Wrong patient population
Winkelhorst 2017 (158)	Wrong patient population
Winter 2018 (159)	Wrong patient population
Yamaji 2019 (160)	Wrong intervention
Yang 2016 (161)	Wrong patient population
Ye 2016 (162)	Wrong patient population
Yen 2019 (163)	Wrong patient population
Zhao 2016 (164)	No data
Zhu 2020 (165)	Wrong language (chinese)
Zimmermann 2017 (166)	Wrong patient population

Primærstudier med eksklusjonsårsak

Studie (referanse)	Begrunnelse for eksklusjon
Arsura 1986 (167)	Wrong patient population
Catanzaro 2015 (168)	Wrong publication type (congress abstract)
Kuqo 2010 (169)	Wrong publication type (congress abstract)
Lau 2013 (170)	Wrong publication type (congress abstract)
Niparuck 2020 (171)	Wrong patient population
Nosadini 2016 (172)	Wrong patient population
Oh 2012 (173)	Wrong patient population
Spalek 2000 (174)	Wrong language (slovak)
Takeuchi 1995 (175)	Wrong language (japanese)
Virameteekul 2019 (176)	Wrong patient population
Wang 2011 (177)	Wrong language (chinese)
Werneck 2002 (178)	Wrong intervention
Zouvelou 2011 (179)	Wrong publication type (congress abstract)

Vedlegg 3: Resultater fra inkluderte systematiske oversikter (English)

Tabell 4. *Beskrivelse av inkluderte systematiske oversikter innen immunologiske tilstander*

Author, year (reference)	Date of search	Included studies	Population	Interventions and controls	Outcomes	Follow up interval	Main results	Authors' conclusions
Shabanejad 2016 (88)	March 2015	24 studies: 6 RCT, 12 prospective cohorts, 6 retrospective cohorts	945 patients (>12 years old) with primary immunodeficiency	IVIG vs SCIG	<ul style="list-style-type: none"> • Serum immunoglobulin levels • Infection rate • Side effects 	Not clearly reported	<p>Meta-analysis of serum Ig levels suggests that SCIG is more efficacious than IVIG (SMD: 0.336; CI: 0.205 to 0.467; p<0.01).</p> <p>Overall, the results suggest superiority of SCIG over IVIG due fewer side effects (OR: 0.497; CI: 0.180 to 1.371; p=0.1).</p>	<p>“The results indicate that SCIG leads to a higher level of immunoglobulin and a reduction in side effects, but shows the same infection rate as IVIG. Our analysis shows that shifting from IVIG to SCIG therapy can have clinical benefits for [primary immunodeficiency] patients.”</p>
Jones 2018 (58)	October 2017	17 studies: 7 prospective studies, 9 cross-sectional studies, 1 cross-over trial	1858 patients Primary immunodeficiency disorders (>16 years of age)	IVIG vs SCIG	Treatment burden: patient's perspective, quality of life or other outcome	6 months to 4 years	<p>4 studies measured IVIG therapy, 13 measured SCIG therapy. A wide range of treatment burden measures, primarily aspects of treatment satisfaction (e.g., life quality index or a slightly modified version) and health-related quality of life (e.g., Short Form-36) had been used.</p>	<p>“[...], overall, [primary immunodeficiency] patients appeared to report little [immunoglobulin] treatment burden and were satisfied with either modality. However, patient preference appeared to be the delivery of the [immunoglobulin] treatment in the patient's home and</p>

Author, year (reference)	Date of search	Included studies	Population	Interventions and controls	Outcomes	Follow up interval	Main results	Authors' conclusions
							Overall, patients reported little treatment burden and seemed satisfied with either modality.	SCIG was preferred after switching from IVIG therapy."
Shrestha 2019 (90)	June 2018	24 studies: 12 prospective studies, 11 retrospective studies with controls, 1 retrospective study	1600 children and adults with primary immunodeficiency diseases	SCIG vs IVIG	<ul style="list-style-type: none"> Immunoglobulin G trough level Pneumonia rate Overall infection rate Days of hospitalizations Days missed from school/ work Adverse events per patient-year 	More than one year	<p>11 studies compared immunoglobulin G trough levels among SCIG and IVIG patients, favoring weekly SCIG treatment (MD: 73.4 mg/dL, 95% CI: 31.67 to 119.19 mg/dL, I²: 45%, p=0.05).</p> <p>For every 100 mg/dL increase in the trough, a linear trend of decreased incidence rates of infection was identified in SCIG patients (p=0.03). A similar trend in trough levels vs. infection rates was not identified in patients receiving IVIG (p=0.67).</p>	"Weekly SCIG attained a higher trough level in comparison to monthly IVIG. Higher SCIG troughs were associated with lower infection rates, while IVIG troughs demonstrated no relationship."
Lee 2020 (64)	August 2019	28 prospective studies without controls	1218 patients with primary immunodeficiency	IVIG; no control groups	<ul style="list-style-type: none"> Infections Missed school or work days Hospitalizations Antibiotic use Adverse drug reactions 	1 year	Overall infection rates reduced by 13% with every increment of 100 mg/dL of immunoglobulin G trough up to 960 mg/dL (p<0.05).	"This study suggests that for patients with [primary immunodeficiency] on IVIG therapy, titrating the [immunoglobulin] G trough level up to 960 mg/dL progressively improves clinical outcomes and levels beyond that provide less additional protection against infection."
Samargandy 2021 (86)	April 2019	2 prospective studies	48 patients with chronic rhinosinusitis (CRS) and primary immunodeficiency	IVIG; no control groups	<ul style="list-style-type: none"> Sinusitis frequency Pulmonary infection frequency Rescue antibiotic use 	1 year	One study with 31 patients showed a decrease in the rate of rhinosinusitis requiring rescue antibiotic therapy from 5.0 to 0.7 infections per year (p<0.01).	"Early IVIG therapy may prevent CRS development; however, once CRS is established, it is unlikely to improve with IVIG".

Author, year (reference)	Date of search	Included studies	Population	Interventions and controls	Outcomes	Follow up interval	Main results	Authors' conclusions
					<ul style="list-style-type: none"> • Lund-Mackay CT scores • Symptomatic improvement • IgG penetration into the maxillary sinus • Abnormalities on sinus X-ray 		In one study with 14 patients who had CRS symptoms before initiation of IVIG, 2 patients reported subjective symptom improvement after therapy.	

CI, confidence interval; CRS, chronic rhinosinusitis; IVIG, intravenøst immunoglobulin; MD, mean difference; OR, odds ratio; RCT, randomized controlled trial; SCIG, subkutan immunoglobulin; SMD, standardized MD;

Tabell 5. Beskrivelse av inkluderte studier om Good syndrom

Author, year (reference)	Objective	Study design	Population	Interventions and controls	Outcomes	Follow up interval	Main results	Authors' conclusions
Tarr 2001 (102)	Infections in patients with immunodeficiency with thymoma	Case series between 1983 and 1999 and non-systematic review of literature	5 cases with Good syndrome and 51 patients (from 29 to 75 years old and one pediatric case) from the literature	Intramuscular or IVIG	<ul style="list-style-type: none"> • Infections • Lymphocyte counts • Mortality 	Mean 4 years	29 patients died, 21 were alive, 1 had no recorded outcome.	<p>“IVIG treatment was associated with clinical benefit, at least transiently, in the vast majority of [Good syndrome] patients in whom its use has been recorded.”</p> <p>“Treatment with intravenous immune globulin is recommended for all patients with [Good Syndrome].”</p>
Agarwal 2007 (99)	2 unusual cases of infections in	Case studies and non-systematic	2 patients with Good syndrome with unusual infections	Resection of thymoma if	Infections	Not reported	Autoimmune diseases, such as myasthenia gravis, diabetes mellitus, polymyositis, pure red cell aplasia,	“The major causes of death in patients with Good syndrome include infections, autoimmune diseases, and hematologic

Author, year (reference)	Objective	Study design	Population	Interventions and controls	Outcomes	Follow up interval	Main results	Authors' conclusions
	patients with Good syndrome and literature review	review of literature		malignant, invasive or obstructive; immunoglobulin replacement; antibiotics if indicated; immunosuppressive agents if associated with autoimmune disease			aplastic anemia, and hemolytic anemia, may occur in association with Good syndrome.	complications. In addition, the clinical course of disease may be more severe for those patients who require immunosuppressive agents for associated autoimmune processes. Therapy with IVIG should be given if humoral immunodeficiency is demonstrated, since IVIG can reduce the risk of infections, excess antibiotic administration, hospitalizations, and the development of pulmonary damage."
Malphettes 2015 (100)	Adult-onset immunodeficiency with high incidence of invasive infections and autoimmune complications	1 cohort study	21 patients with Good syndrome in a cohort of 690 adults with primary hypogammaglobulinemia	Immunoglobulin replacement therapy	<ul style="list-style-type: none"> • Mortality • Immunoglobulins A, G, M • Comparisons between Good syndrome and common variable immunodeficiency 	6 years	6 patients (29%) with Good syndrome died. Invasive bacterial infections were observed in 90.5% and autoimmune complications in 76% of Good syndrome patients.	"[Good syndrome] differs notably from [common variable immunodeficiency] [...]: very late onset, no familial cases, and absence of lymphoid hyperplasia. The key observation is the very high frequency of invasive bacterial infections in [Good syndrome], an issue that physicians should be aware of."
Rivoisy 2015 (101)	Thymic epithelial tumor-associated cytopenia	Case series recorded between 2002 and 2014	Good syndrome in 19 (30%) of 36 patients	Prophylactic immunoglobulin therapy and prophylactic antibiotic therapy	<ul style="list-style-type: none"> • Infections • Mortality • Thymoma outcomes 	Median 26 months	16 patients with Good syndrome had intercurrent infections and 5 patients died, 2 patients died of cytopenia. In 2 patients, thymoma progressed, 6 had stable disease and 11 had complete responses to treatment.	"For Good syndrome, prophylactic immunoglobulin replacement therapy and prophylactic antibiotic therapy can be recommended."

IVIG, intravenøst immunoglobulin;

Tabell 6. *Beskrivelse av inkluderte systematiske oversikter innen hematologiske sykdommer*

Author, year (reference)	Date of search	Included studies	Population	Interventions and controls	Outcomes	Follow up interval	Main results	Authors' conclusions
Zwiers 2018 (98)	May 2017	9 RCT	658 infants with allo-immune hemolytic disease of the newborn, Rhesus and/or AB0 incompatibility	IVIG vs placebo, both with or without phototherapy	<ul style="list-style-type: none"> • Exchange transfusion • Use of top-up transfusion • Total serum bilirubin 	1 week to 1 year	The use of exchange transfusion decreased significantly in the immunoglobulin-treated group (typical RR: 0.35, 95% CI: 0.25 to 0.49; typical risk difference: -0.22, 95% CI: -0.27 to -0.16; NNT for an additional beneficial outcome: 5). The mean number of exchange transfusions per infant was also significantly lower in the immunoglobulin-treated group (MD: -0.34, 95% CI: -0.50 to -0.17).	“Although overall results show a significant reduction in the need for exchange transfusion in infants treated with IVIG, the applicability of the results is limited because of low to very low quality of evidence. Furthermore, the two studies at lowest risk of bias show no benefit of IVIG in reducing the need for and number of exchange transfusions.”
Lacombe 2019 (63)	2017	7 retrospective cohorts, 10 case reports and case series	157 children and adults with autoimmune hemolytic anemia and immune thrombocytopenia (ITP) or Evans syndrom	IVIG or SCIG and immunosuppressants	Benefit and risk	Not clearly reported; up to 4 years for IVIG	<p>High-dose immunoglobulin therapy for ITP is associated with a high risk of bleeding.</p> <p>In second-line treatment, rituximab was effective, with a lower infectious risk than splenectomy.</p> <p>Immunoglobulin replacement therapy in place of immunosuppressants (except for short-term corticotherapy) or splenectomy appears to be essential to limit the risk of infections.</p>	“The presence of common variable immunodeficiencies does not mean that it is necessary to give up on corticosteroids as a first-line treatment and rituximab as a second-line treatment for autoimmune hemolytic anemia and ITP, but [they] should be [given] in addition to immunoglobulin replacement.”
Lioger 2019 (66)	March 2017	11 RCT	558 children with acute or chronic ITP	Anti-D immunoglobulins vs IVIG	<ul style="list-style-type: none"> • Platelet response and bleeding • Splenectomy • Disease course, ie 	Up to 60 days	<p>Anti-D immunoglobulin treatment was inferior to IVIG at increasing platelet counts, both for thresholds of $>20 \times 10^9$ per L (response rate ratio: 0.85, 95% CI: 0.78 to 0.94) and $>50 \times 10^9$ per L (response rate ratio: 0.75, 95% CI: 0.61 to 0.92) at 24 to 72 hours.</p> <p>Bleeding response was assessed in 4 studies, but was not analyzed due to heterogeneity.</p>	“Compared with anti-D, IVIG led to a better response in terms of platelet count and may be preferred as a first-line treatment of ITP in children with acute hemorrhagic symptoms. However, the clinical significance of IVIG superiority on platelet count remains unclear.”

Author, year (reference)	Date of search	Included studies	Population	Interventions and controls	Outcomes	Follow up interval	Main results	Authors' conclusions
					<ul style="list-style-type: none"> chronicity prevention Mortality Adverse events 		<p>General symptoms after anti-D immunoglobulin infusion were less frequent than after IVIG (OR: 0.39, 95% CI: 0.25 to 0.62). Hemolysis was more frequent after anti-D immunoglobulin therapy.</p> <p>The overall quality of studies was low.</p>	
Acero-Garcés 2020 (38)	February 2019	12 RCT	791 pediatric patients (3 months to 18 years old) with newly-diagnosed primary ITP	<ul style="list-style-type: none"> Corticosteroids IVIG (326 patients) Anti-D immunoglobulin Other treatments Placebo 	<ul style="list-style-type: none"> Platelet count and absence of bleeding after 24, 48, 72 hours and 7 days Adverse effects 	3 months or more	<p>Compared with 2 g/kg IVIG, response rates were lower for 2 mg/kg prednisone at 72 hours (RR: 0.04; 95% CI: 0.0 to 0.68) and at 7 days (RR: 0.23; 95% CI: 0.08 to 0.67). At 48 hours, 30 mg/kg methylprednisolone also showed lower response rates (RR: 0.72; 95% CI: 0.52 to 0.99).</p>	<p>“The total platelet count rises higher in early and late phases with IVIG than anti-D, but in [the] long term it is higher with methylprednisolone. Additionally, IVIG causes less adverse effects than anti-D and corticosteroids.”</p>
Aryal 2020 (41)	April 2019	23 cases and case series	34 cases with heparin-induced thrombocytopenia syndrome	IVIG	<ul style="list-style-type: none"> Platelet count Side effects 	IVIG duration between 1 and 9 days	<p>Average nadir platelet count for IVIG treatment was 28 000 per mL. Time from resolution of the thrombocytopenia after treatment was 3 days with an average platelet count of 159 000 per mL.</p> <p>Mean time from diagnosis to administration of IVIG was 18 days. Thrombosis was identified in 32% of patients. About 77% patients improved: platelet count >100 000 per mL or cessation of thrombosis following use of IVIG.</p>	<p>“Logistic regression did not identify any factors that predicted IVIG response (p>0.05). No thrombotic events or other adverse events were noted with use of IVIG.”</p>

CI, confidence interval; ITP, immun thrombocytopeni; IVIG, intravenøst immunglobulin; NNT, number needed to treat; OR, odds ratio; RCT, randomized controlled trial; RR, risk ratio;

Tabell 7. *Beskrivelse av de inkluderte systematiske oversiktene innen neurologiske sykdommer*

Author, year (reference)	Date of search	Included studies	Population	Interventions and controls	Outcomes	Follow up interval	Main results	Authors' conclusions
Lunn 2016 (68)	February 2016	8 RCT	236 patients with anti-myelin-associated glycoprotein antibody-associated demyelinating peripheral neuropathy with monoclonal gammopathy of undetermined significance, any severity	Any type of immune therapy	<ul style="list-style-type: none"> • Improvement in disability • Change in impairment • Subjective clinical scores • Electrophysical parameters 	8 to 12 months	Two trials of IVIG had comparable interventions and outcomes, but both were short-term trials.	"IVIG has a statistically but probably not clinically significant benefit in the short term."
Ortiz-Salas 2016 (75)	February 2014	29 studies: 9 RCT, 2 prospective studies, 10 retrospective studies, 2 cohort studies, 1 crossover trial, 5 not specified	4657 patients (4 to 85 years old) with autoimmune neurologic diseases GBS (2545) or MG (2112)	IVIG vs plasma exchange	<ul style="list-style-type: none"> • Efficacy: GBS Hughes scale improvement • Efficacy: change in myasthenia muscle score or quantitative MG score • Length of hospital stay • Ventilator support time • Adverse effects 	2-4 weeks	<p>No evidence of statistical difference favoring plasma exchange or IVIG was found. Sensitivity analysis did not change these results.</p> <p>No evidence for difference in efficacy or safety between the two therapies was found. Hospital stay length and ventilator support time were different between GBS and MG.</p>	"There is no evidence for superiority in the efficacy or safety of immunoglobulin or plasmapheresis in the management of GBS and MG. However, caution should be exercised in the interpretation of these results given the limitations in the quality of the evidence and the heterogeneity of the studies."
Gadian 2017 (30)	September 2015	65 studies: 6 RCT, 54 case-	Paediatric neurological conditions:	IVIG vs no treatment or plasmapheresis or supportive care	<ul style="list-style-type: none"> • Short- and long-term effects 	Not reported	IVIG reduces recovery time in GBS (grade B). IVIG is as effective as corticosteroids in CIDP (grade C), and as effective as	"IVIG is relatively well tolerated compared with plasma exchange, and long-term steroid use can also have significant side

Author, year (reference)	Date of search	Included studies	Population	Interventions and controls	Outcomes	Follow up interval	Main results	Authors' conclusions
		series, 5 cohort studies	<ul style="list-style-type: none"> Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) Multiple sklerosis Guillain-Barré syndrome (GBS) Myasthenia gravis (MG) Encephalitis and autoimmune encephalitis Acute demyelinating encephalomyelitis (ADEM) 		<ul style="list-style-type: none"> Disability scores 		<p>tacrolimus in Rasmussen syndrome (grade C). IVIG improves recovery in acute disseminated encephalomyelitis (grade C), reduces mortality in acute encephalitis syndrome with myocarditis (grade C), and improves function and stabilizes disease in MG (grade C). IVIG improves outcome in N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis (grade C) and opsoclonus-myoclonus syndrome (grade C), reduces cataplexy symptoms in narcolepsy (grade C), speeds recovery in Sydenham chorea (grade C), reduces tics in selected cases of Tourette syndrome (grade D), and improves symptoms in paediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infection (grade B).</p>	<p>effects. IVIG therefore remains an expensive but important treatment modality, and there is evidence of its effectiveness in a variety of neuroinflammatory conditions. IVIG is a useful therapy in selected neurological conditions.”</p> <p>“We recommend that IVIG should be considered in GBS, to speed recovery [...]. We recommend that IVIG and corticosteroids may be considered in the initial management of CIDP to improve response [...]. We recommend that IVIG, corticosteroids, and plasma exchange may be considered in myasthenia gravis [...]. We recommend that IVIG and corticosteroids may be considered in ADEM to improve recovery [...]. We recommend that IVIG or other immunomodulation may improve outcome in N-methyl-D-aspartate receptor antibody encephalitis [...].”</p>
Gugou 2017 (51)	Not reported	2 RCT	38 patients (1-16 years old) with encephalitis	IVIG vs tacrolimus (one study)	<ul style="list-style-type: none"> Any clinical improvement 	2 to 54 months	<p>No clear superiority to other treatments was found in children treated with IVIG for encephalitis. No serious adverse effects were reported.</p> <p>Neutralizing antibody titres increased significantly in children with Japanese encephalitis who received IVIG.</p>	<p>“None of the identified studies in our review revealed a clear eminence of [IVIG] with regards to clinical prognosis of encephalitis in pediatric patients.”</p> <p>“Whilst awaiting the results of large scale studies, administration of [IVIG] could be justified in refractory child epilepsy. Otherwise, its use should be guided by the</p>

Author, year (reference)	Date of search	Included studies	Population	Interventions and controls	Outcomes	Follow up interval	Main results	Authors' conclusions
							Immunomodulatory therapies prevented epilepsy and slowed down tissue loss in children with Rasmussen encephalitis.	individual needs of each child, depending on the underlying neurological disease."
Racosta 2017 (81)	February 2016	8 studies: 2 retrospective studies, 6 prospective studies with control groups	138 patients with multifocal motor neuropathy (MMN) or CIDP	IVIG or SCIG	<ul style="list-style-type: none"> • Muscle strength • Adverse effects 	4 months to 2 years	<p>No significant differences in muscle strength outcomes in MMN and CIDP were found with SCIG (MMN: effect size 0.65, 95% CI: -0.31 to 1.61; CIDP: effect size 0.84, 95% CI: -0.01 to -1.69).</p> <p>SCIG showed a 28% reduction in relative risk of moderate and/or systemic adverse effects (95% CI: 0.11 to 0.76).</p>	"This systematic review and meta-analysis suggests that there are no differences in the efficacy of IVIG versus SCIG for treating CIDP and MMN. SCIG was safer and seemed to require similar dosages to IVIG, although more information is needed in this regard."
Sala 2018 (85)	July 2017	11 studies: 1 cross-over trial, 8 prospective studies, 2 retrospective studies	194 patients with autoimmune neuromuscular diseases including inflammatory myopathies, CIPD, MMN, myositis and MG	SCIG vs IVIG	<ul style="list-style-type: none"> • Overall neuropathy limitations scale (ONLS) • Muscle strength and disability • Health-related quality of life • Patients' perceptions and satisfaction with the treatment 	3 to 33 months	<p>For the maintenance of muscle strength, ONLS data from 100 patients with MMN or CIDP pooled together showed that switching to SCIG led to significant improvement (p=0.002).</p> <p>Medical Research Council Scale for muscle strength data from 140 patients with a wider range of disorders showed a small but significant improvement in overall strength in the SCIG group (p<0.0001).</p> <p>Data from 49 patients suffering from MMN, CIDP and other myopathies demonstrated a small but significant increase in health-related quality of life (p<0.0001). A significant improvement in patient satisfaction was found when comparing</p>	"This is the first analysis showing that SCIG is more effective than IVIG in improving patient reported outcomes in autoimmune neuromuscular disease."

Author, year (reference)	Date of search	Included studies	Population	Interventions and controls	Outcomes	Follow up interval	Main results	Authors' conclusions
							119 patients' responses to the Life Quality Index questionnaire (p<0.0001).	
Adiao 2020 (39)	January 2019	5 cases and case-series	34 patients with MG	SCIG	<ul style="list-style-type: none"> • Functional disability score • Adverse events 	4 weeks to 6 months	The functional disability scores of adult MG patients after SCIG administration showed consistent improvement. Headache and local site injection reactions were the most common reported adverse events.	"The evidence from limited uncontrolled studies gathered in this review showed that SCIG may improve functional disability in patients with MG. Local and mild adverse events were reported with its administration, but no systemic and serious adverse events were noted."
Lewis 2020 (65)	December 2019	15 RCT	730 patients with CIDP	IVIG or SCIG vs placebo	<ul style="list-style-type: none"> • Inflammatory neuropathy cause and treatment • Medical Research Council sum score • Average muscle score • Disability score • Neurological disability score • Rankin scale • Grip strenght • Placebo effect 	6 to 32 weeks	Published trials in CIDP with stability or deterioration as primary endpoints had a mean non-deterioration (placebo effect) of 43%, while trials with a primary endpoint of improvement had a placebo response of only 11%.	"Our findings demonstrate the consistency of the placebo effect across CIDP studies irrespective of treatment, outcome measures, subject demographics, and study size."
Querol 2020 (80)	May 2019	66 studies: 9 epidemiological,	Number of patients with CIDP not reported	<ul style="list-style-type: none"> • IVIG • SCIG • Corticosteroids 	<ul style="list-style-type: none"> • Burden of illness • Function 	Not reported	IVIG generally had high rates of treatment response (44% to 91% response rates across 11 studies) relative to placebo. Three studies reported on the clinical	"This first systematic review of CIDP burden of illness demonstrates the high physical and psychosocial burden of this rare disease. Future research is required to

Author, year (reference)	Date of search	Included studies	Population	Interventions and controls	Outcomes	Follow up interval	Main results	Authors' conclusions
		7 humanistic burden, 42 current treatments, 8 economic burden		<ul style="list-style-type: none"> Plasma exchange Immunosuppressants Immuno-modulators 	<ul style="list-style-type: none"> Time to first CIDP relapse Quality of life Safety 		<p>stability of patients with CIDP after commencing SCIG, with all studies finding that the majority of patients were clinically stable or improved (83% to 100%).</p> <p>53% to 88% of patients preferred SCIG to IVIG in three studies.</p>	fully characterise the burden of CIDP, and to understand how appropriate treatment can mitigate burden for patients and healthcare systems."
Guo 2019 (52)	November 2018	18 case reports	23 patients with GBS and acute transverse myelitis	Immune therapies: the most common treatment (56.5%) was a combination of immunoglobulin and steroids	<ul style="list-style-type: none"> Respiratory failure Pain 	Not reported	6 of the 13 patients who received IVIG with steroids had favorable outcome. 3 of 3 patients who received treatment with IVIG and steroids combined with plasma exchange or cyclophosphamide had only partial clinical recovery.	"The combined use of IVIG and steroids was the most frequent treatment. However, less than half of the patients responded positively to treatment."
Santoro 2018 (87)	April 2017	39 case reports	52 patients (median 10 years old) with Bickerstaff's brainstem encephalitis	<ul style="list-style-type: none"> Supportive care IVIG Steroids with or without IVIG Acyclovir Antibiotics Plasmapheresis with or without IVIG 	Resolution of symptoms	Not reported	Overall, patients treated with immunotherapy (IVIG, steroids or plasmapheresis) had shorter median time to resolution of symptoms compared to supportive therapy (p=0.277). Post-hoc t tests revealed a trend towards use of immunotherapy against supportive care alone (p=0.174).	"Our study identified clinical, radiologic, and treatment features that may hold prognostic value for children with Bickerstaff's brainstem encephalitis. The role of immunotherapy remains under investigation but may prove of utility with further, randomized controlled studies in this rare disease."
Marino 2020 (70)	January 2020	27 studies without controls (not specified, 3 studies on therapy)	236 children with Bickerstaff's brainstem encephalitis	<ul style="list-style-type: none"> IVIG, Steroids Plasmapheresis Supportive care 	Resolution of symptoms	Not reported	Overall, patients treated with any type of immunotherapy (IVIG, steroid or plasmapheresis) demonstrated faster resolution of symptoms than supportive care.	"Immunoglobulin therapy generally achieves a good response."

Author, year (reference)	Date of search	Included studies	Population	Interventions and controls	Outcomes	Follow up interval	Main results	Authors' conclusions
Costello 2019 (48)	May 2016	2 RCT	95 patients with acute multiple sclerosis relapse	IVIG with intravenous methylprednisol vs placebo + intravenous methylprednisol	<ul style="list-style-type: none"> Efficacy Safety Quality of life 	6 months	IVIG showed inconsistent efficacy. Across treatment groups, Expanded Disability Status Scale improvements were small and inconsistently greater for those receiving IVIG with intravenous methylprednisol versus those receiving intravenous methylprednisol only.	"Contemporary evidence generation for all relapse treatments of interest, across efficacy, safety, and quality of life outcomes, is still needed."
Olyaeemanesh 2016 (73)	November 2014	6 RCT	537 participants with relapsing-remitting multiple sclerosis	IVIG vs placebo	Progression of the disease	9 to 24 months	<p>Meta-analysis showed a significant beneficial effect on proportion of relapse-free patients (OR: 1.693; 95% CI: 1.205 to 2.380), on the proportion of patients who improved (OR: 2.977; 95% CI: 1.769 to 5.010; p=0.0001) and deteriorated between placebo and IVIG-treated patients (OR: 0.522; 95% CI: 0.330 to 0.827; p=0.006). There was a statistically significant reduction in the annual relapse rate in the IVIG group compared to placebo (SMD: -0.218; 95% CI: -0.412 to -0.024; p=0.028).</p> <p>Meta-analysis did not show significant differences between Expanded Disability Status Scale changes from baseline (SMD: -0.025; 95% CI: -0.211 to 0.161; p=0.860).</p>	"IVIG can be considered as an alternative therapeutic option, second-line therapy or adjuvant therapy, considering its beneficial effects (high tolerance, need to be injected with longer intervals, etc.) for treating relapsing-remitting MS patients."
Rosa 2018 (83)	Not reported	11 retrospective observational studies (6	380 women with multiple sclerosis post partum; 72	Postpartum IVIG vs no treatment or other treatment	Relapse	6 to 12 months	The odds of a relapse in the first 6 months after delivery were 59% lower in the postpartum IVIG treatment group than in the control group (effect size 0.41, 95% CI:	"The therapeutic effect of IVIG for prevention of postnatal relapses in MS could not be clearly established in this systematic review and meta-analysis."

Author, year (reference)	Date of search	Included studies	Population	Interventions and controls	Outcomes	Follow up interval	Main results	Authors' conclusions
		with control group included in quantitative meta-analysis)	women in quantitative analysis				0.25 to 0.70, $p < 0.001$; $I^2 = 20\%$, $Q = 7.53$, $p = 0.27$). The unadjusted NNT for the two analyses were 5.8, respectively.	

ADEM, Akutt demyeliniserende encefalomyelitt; **CI**, confidence interval; **CIDP**, chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy; **IVIG**, intravenøst immunglobulin; **GBS**, Guillain-Barré syndrom; **MG**, Myasthenia gravis; **MMN**, multifokal motorisk nevropati; **MS**, multippel sklerose; **NNT**, number needed to treat; **OR**, odds ratio; **ONLS**, overall neuropathy limitations scale; **RCT**, randomized controlled trial; **SCIG**, subkutan immunglobulin; **SMD**, standardized mean difference;

Tabell 8. Beskrivelse av inkluderte systematiske oversikter innen revmatologiske sykdommer

Author, year (reference)	Date of search	Included studies	Population	Interventions and controls	Outcomes	Follow up interval	Main results	Authors' conclusions
Zerdes 2017 (96)	December 2016	1 double-blinded placebo controlled trial	15 dermatomyositis patients	IVIG infusions after prednisone Vs placebo	Muscle strength	Not reported	One trial involving 15 patients treated with IVIG infusions after prednisone showed clinical improvement in muscle strength. Adverse events included: nausea, flu-like symptoms, rash, myocardial infraction, aseptic meningitis.	“IVIG is an effective second-line therapy for refractory dermatomyositis cases.” “[IVIG] could be a promising [treatment] alternative in prednisone-resistant cases.”
Callander 2018 (46)	February 2015	60 studies: 18 case series and 42 case reports	153 adults with clinically amyopathic dermatomyositis	<ul style="list-style-type: none"> • Topical treatments • Dapsone • Antimalarials • IVIG • Nonsteroidal oral immunosuppressants 	<ul style="list-style-type: none"> • Complete clearance of cutaneous signs • Partial improvement of cutaneous signs 	Average 6 months	Hydroxychloroquine is the most commonly prescribed treatment for clinically amyopathic dermatomyositis. 70% of patients had complete clearance of their rash after a mean of 5.3 monthly cycles. The majority of patients who improved from IVIG showed some improvement after the first 1-2 monthly cycles. Side-effects were headache, nausea, fever and hypertension.	“In comparison with other treatments, intravenous immunoglobulin led to improvement or remission in the highest proportion of patients included in our review.”

Author, year (reference)	Date of search	Included studies	Population	Interventions and controls	Outcomes	Follow up interval	Main results	Authors' conclusions
				<ul style="list-style-type: none"> • Biological therapies 	<ul style="list-style-type: none"> • Adverse effects 			
Chen 2016 (47)	July 2015	17 studies: 8 RCT, 9 non-RCT	2746 patients with Kawasaki disease	<ul style="list-style-type: none"> • Corticosteroid therapy • IVIG • Combinations 	<ul style="list-style-type: none"> • Coronary artery abnormalities • Duration of fever • Adverse events 	Not clearly reported	<p>The rate of coronary artery abnormalities was significantly lower in adjunctive corticosteroids therapy than in IVIG therapy (OR: 0.424; 95% CI: 0.270 to 0.665). Subgroup analysis, including studies using corticosteroids plus IVIG as initial therapy, showed better coronary artery abnormality prevention than IVIG alone (OR: 0.320; 95% CI: 0.183 to 0.560). This benefit was not found in a subgroup of studies using corticosteroids as rescue therapy.</p> <p>Patients predicted at baseline to be at high risk of IVIG resistance seemed to have the greatest benefit from adjunctive corticosteroid therapy regarding coronary artery abnormality prevention (OR: 0.240; 95% CI: 0.123 to 0.467).</p> <p>Adjunctive corticosteroid therapy was associated with a more rapid resolution of fever than IVIG alone. Sensitivity analysis further demonstrated good stability of this pooled effect.</p>	<p>“This study highlights the importance of timing to prevent coronary artery complication in treating [Kawasaki disease]. High-risk patients [...] benefit greatly from a timely and potent adjunctive corticosteroid therapy strategy.”</p> <p>“Corticosteroid therapy strategy was also correlated with a more rapid resolution of fever, and the merit of corticosteroids was conferred without an increased risk of adverse events relative to IVIG therapy.”</p>
Crayne 2019 (49)	November 2017	8 studies: 3 RCT, 2 prospective studies with control group,	388 children (0 months to 18 years old) with Kawasaki disease refractory to and remained febrile	Second-line monotherapy: either a second IVIG dose, intravenous	<ul style="list-style-type: none"> • Fever resolution within 36 h of completion of second-line therapy • Coronary artery outcomes 	4 to 8 weeks	<p>Fever resolution was comparable between IVIG (72%) and intravenous methylprednisolone (73%). Infliximab (88%) significantly increased fever resolution by approximately 20% compared to IVIG re-dose (RR: 1.2; 95% CI: 1.1 to 1.4; p=0.03) and intravenous methylprednisolone (RR: 1.2; 95% CI: 1.0 to 1.5; p=0.04).</p>	<p>“This combined analysis was limited due to variability in design and data reporting methods between the studies and risk of bias. In the absence of a clinical trial, infliximab monotherapy as second-line treatment should be considered in patients who fail to respond to initial IVIG.”</p>

Author, year (reference)	Date of search	Included studies	Population	Interventions and controls	Outcomes	Follow up interval	Main results	Authors' conclusions
		3 retrospective studies with control group	after initial IVIG treatment	methylprednisolone or infliximab	<ul style="list-style-type: none"> Adverse events 		The clinical significance of differences in coronary outcomes remains unclear.	This conclusion is based on a systematic review of the literature with pooled outcome data analysis suggesting infliximab is more effective in fever resolution compared to a second IVIG dose and intravenous methylprednisolone."
Yan 2020 (94)	July 2019	14 studies: 2 prospective cohort studies, 10 retrospective studies, 2 case-control studies	70,396 children (0 to 18 years old) with Kawasaki disease	IVIG (early vs late treatment)	<ul style="list-style-type: none"> Coronary artery lesion Response to treatment 	0 days to 8 weeks and annually	<p>Early IVIG intervention can lead to an increased risk of IVIG unresponsiveness (OR: 2.24; 95% CI: 1.76 to 2.84; p=0.000).</p> <p>Studies in Japan found no significant difference in development of coronary artery lesions (OR: 1.27; 95% CI: 0.98 to 1.64; p=0.074). Studies in China (OR: 0.73; 95% CI: 0.66 to 0.80; p=0.000) and the USA (OR: 0.50; 95% CI: 0.38 to 0.66; p=0.000) showed a reduced risk of coronary artery lesions with early IVIG treatment.</p>	"At present, the evidence does not support the treatment with IVIG in the early stage of the onset of [Kawasaki disease]. But, early IVIG treatment could be a protective factor against the development of [coronary artery lesions], which needs to be further clarified."
Lu 2021 (67)	July 2019	16 studies: 9 studies with controls, 7 single arm studies (study design not specified)	429 patients with Kawasaki disease	Infliximab (IFX) vs IVIG vs IFX plus IVIG vs polyethylene glycol treated human immunoglobulin	<ul style="list-style-type: none"> Adverse events Artery damage Length of hospital stay Coronary artery aneurism 	Not reported	<p>Compared with IVIG, IFX or IFX plus IVIG had significantly less adverse events, including fever, changes in lip and oral cavity and/or cervical lymphadenopathy.</p> <p>White blood, neutrophil and C-reactive protein levels were reduced and the platelet counts, alanine aminotransferase levels and Z-scores were increased in the IFX and IFX plus IVIG groups compared with the IVIG- and polyethylene glycoltreated human immunoglobulin-treated groups.</p>	"IFX or IFX plus IVIG exhibited improved clinical efficacy in the treatment of Kawasaki disease compared with that of IVIG or polyethylene glycol treated human immunoglobulin. However, as a limited number of studies was included in the current study, the findings should be verified further."

Author, year (reference)	Date of search	Included studies	Population	Interventions and controls	Outcomes	Follow up interval	Main results	Authors' conclusions
Humă 2020 (55)	March 2018	13 case reports and case series	62 patients with Sjögren syndrome and peripheral neuropathy	Glucocorticoids, rituximab, azathioprine, mycophenolic acid, cyclophosphamide, methotrexate, plasmapheresis or IVIG (22 pas)	Clinical evaluation or patient scales, most frequently Visual Analogue Scale	1 month to 7 years	Of those 22 treated with IVIG, 18 patients improved (82%), and 4 stabilized (18%).	"There is only low level evidence (retrospective case reports and case series). In most cases, IVIG treatment in patients with peripheral neuropathies and Sjögren syndrome resulted in clinical improvement, while other therapies, such as rituximab, corticosteroids and cyclophosphamide proved to be useful in a handful of cases."
Maclsaac 2018 (69)	July 2016	95 studies: 86 observational studies (not specified), 9 RCT	4584 patients with autoimmune diseases: ITP, systemic lupus erythematosus, pemphigus vulgaris, Sjögren's syndrome, MG and CIDP	Rituximab vs placebo or IVIG	Efficacy and safety	6 months	Among randomized trials, response rates were higher with rituximab than IVIG (relative risk: 1.38; 95% CI: 1.05 to 1.83). One randomized trial demonstrated a greater improvement in manual muscle testing scores with rituximab compared to IVIG in patients with refractory MG.	"Rituximab is an immune-modulating agent with biologic activity across many autoimmune conditions. Our data support the use of comparative trials with broad eligibility criteria to evaluate rituximab as an alternative to IVIG in autoimmune diseases."
Wijetil-leka 2019 (93)	September 2018	9 studies: 5 retrospective cohort studies, 2 prospective cohort studies, 2 case series	2049 patients with hypogammaglobulinemia after B-cell targeted therapies in autoimmune rheumatic disease (58 received immunoglobulin	Immunoglobulin replacement therapy	Hypogammaglobulinemia	Not reported	The literature highlights the induction of a sustained antibody deficiency, risk factors for hypogammaglobulinemia after B-cell targeted therapies including low baseline serum immunoglobulin G levels, how to monitor patients for the development of hypogammaglobulinemia and the limited evidence available on intervention thresholds for commencing immunoglobulin replacement therapy.	"We have assessed the role of [immunoglobulin replacement therapy] in the management of [B-cell targeted therapy]-induced secondary hypogammaglobulinemia in [autoimmune rheumatic disease]. At present there are few studies focused on [B-cell targeted therapies] and these are mostly retrospective cohort studies. The main limitations are the small numbers of such patients receiving [immunoglobulin replacement therapy] in

Author, year (reference)	Date of search	Included studies	Population	Interventions and controls	Outcomes	Follow up interval	Main results	Authors' conclusions
			replacement therapy)					these studies, and the lack of randomised controlled trials."
Walters 2015 (91)	July 2015	1 RCT (of 31 included studies)	34 received IVIG or placebo (2217 patients with renal vasculitis)	<ul style="list-style-type: none"> • Plasma exchange • Cyclophosphamide • Rituximab • Mycophenolate mofetil • Lymphocyte apheresis • Immuno-adsorption • IVIG • Placebo 	Effect/ treatment response	IVIG response rate at three months	IVIG demonstrated a therapeutic response in more patients at three months when compared with placebo (RR: 2.33, 95% CI: 1.18 to 4.61). Response was defined as a reduction in Birmingham Vasculitis Activity score BVAS of > 50%. Clinical benefit was not demonstrated beyond 3 months. There was no significant difference in death or relapse rate.	"IVIG is useful [for use in vasculitis] but only as a short-term measure."

CI, confidence interval; CIDP, chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy; IFX, infliximab; ITP, immun thrombocytopeni; IVIG, intravenøst immunoglobulin; MD, mean difference; MG, Myasthenia gravis; OR, odds ratio; RCT, randomized controlled trial; RR, risk ratio; SCIG, subkutant immunoglobulin; SMD, standardized MD;

Tabell 9. Beskrivelse av inkluderte systematiske oversikter innen hudsykdommer

Author, year (reference)	Date of search	Included studies	Population	Interventions and controls	Outcomes	Follow up interval	Main results	Authors' conclusions
Micieli 2018 (71)	June 2017	29 case series	339 patients with livedoid vasculopathy	<ul style="list-style-type: none"> • Anticoagulants • Antiplatelets • Anabolic steroids • Thrombolytics 	Effects and safety	0 to 216 months	Intravenous immunoglobulin was the third most commonly used monotherapy. Anticoagulants were the most commonly used monotherapy, achieving a positive	"A variety of treatments with varying degrees of success have been used to treat livedoid vasculopathy. Randomized clinical trials should be performed in the

Author, year (reference)	Date of search	Included studies	Population	Interventions and controls	Outcomes	Follow up interval	Main results	Authors' conclusions
				<ul style="list-style-type: none"> • Hyperbaric oxygen • IVIG • Vitamin supplement • Ultraviolet light • Combinations 			<p>response in 62 of 63 patients (98%). Anabolic steroids and antiplatelets were the second, and fourth most commonly used treatments, respectively. All of these therapies were associated with good clinical outcomes.</p> <p>Adverse events were reported in 5 of 31 patients (16%).</p>	future to better establish these treatments in clinical practice."
Shimizu 2019 (89)	January 2018	9 studies: 6 prospective studies, 1 RCT, 1 case-control study, 1 retrospective study	184 patients with anti-neutrophilic cytoplasmic antibody-associated vasculitis	IVIG	Effect	Up to 6 months	Reductions in Birmingham Vasculitis Activity Score (SMD: 1.7; 95% CI: 2.66 to 0.73; p=0.0006), anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (SMD: 0.72; 95% CI: 1.13 to 0.31; p=0.0006) and C-reactive protein (SMD: 0.92; 95% CI: 1.49 to 0.35; p=0.002) within 6 months after administration of IVIG were found.	"IVIG was associated with rapid improvements in disease activity and the related biomarkers in patients with active antibody-associated vasculitis. The therapeutic efficacy of IVIG was apparent within half a month."
Huang 2016 (54)	April 2016	11 studies: 2 prospective studies without control, 3 retrospective studies with control, 6 retrospective studies without control	240 patients with toxic epidermal necrolysis (TEN)	IVIG with or without glucocorticoids	Mortality	Not reported	4 of 11 studies did not report a significant improvement in mortality with IVIG. 5 studies supported the use of IVIG for TEN. In one study, the standardized mortality ratio with IVIG was higher than in the supportive care control group. One study reported a lower standardized mortality ratio for IVIG compared to steroids.	"IVIG was found to be ineffective in reducing mortality in TEN patients, even at higher doses [...] However, IVIG may still have a role in treating Stevens-Johnson syndrome (SJS)/TEN patients, either as a component of combination therapy or in [...] patients with sepsis in whom systemic immunosuppressant is inappropriate. A prospective RCT study is absolutely required to validate the clinical benefit of IVIG treatment in SJS and TEN."

Author, year (reference)	Date of search	Included studies	Population	Interventions and controls	Outcomes	Follow up interval	Main results	Authors' conclusions
Pejčić 2021 (78)	March 2020	25 case reports and case series	27 patients (2 to 27 years old) with SJS/TEN who had received macrolide antibiotics	Corticosteroids, IVIG	<ul style="list-style-type: none"> • Improvement • Recovery • Survival 	2 days to 3 weeks	<p>22 of 27 patients survived, 3 died, for 2 survival was not specified.</p> <p>All patients received some form of supportive and symptomatic care. 5 patients received IVIG, 12 patients received systemic corticosteroids, 2 received both.</p>	<p>“Acute active management is controversial, and there is little consensus on medical interventions because of the lack of high-level evidence that any treatment (such as systemic corticosteroids and IVIG) is superior to supportive care alone.”</p>

CI, confidence interval; **IVIG**, intravenøst immunoglobulin; **MD**, mean difference; **OR**, odds ratio; **RCT**, randomized controlled trial; **RR**, risk ratio; **SJS**, Stevens-Johnson syndrom; **SMD**, standardized MD; **SCIG**, subkutan immunoglobulin; **SMD**, standardized MD; **TEN**, toksisk epidermal nekrolyse

Tabell 10. Beskrivelse av inkluderte systematiske oversikter innen infeksjonssykdommer

Author, year (reference)	Date of search	Included studies	Population	Interventions and controls	Outcomes	Follow up interval	Main results	Authors' conclusions
Bhatta-charjee 2020 (42)	August 2020	23 studies (study design not specified)	45 confirmed COVID-19 patients presenting with new-onset immune thrombocytopenia, one case of Evans syndrome (13 received IVIG)	<ul style="list-style-type: none"> • IVIG (29% of patients) • Glucocorticoids (22% of patients) • Glucocorticoids with IVIG (24.5% of patients) • Thrombopoietin receptor agonists 	<ul style="list-style-type: none"> • Complete response • Response • Numbers of deceased • Relapse 	Days to complete response (median 8 days)	30 patients (67%) had complete response, 8 (18%) had response, 3 deceased, 4 relapsed: 3 after complete response, 1 after response.	“In the study population, 26 patients had complete response and 8 patients showed only response to treatment according to study definition.”

Author, year (reference)	Date of search	Included studies	Population	Interventions and controls	Outcomes	Follow up interval	Main results	Authors' conclusions
Juul 2020 (59)	November 2020	82 RCT	40 249 patients (all ages) with COVID-19 (93 received IVIG)	Any intervention: <ul style="list-style-type: none"> • Corticosteroids • Remdesivir • IVIG • Tocilizumab • Bromhexidine • Hydrochloroquine • Lopinavir-ritonavir 	<ul style="list-style-type: none"> • All cause mortality • Admission to intensive care • Mechanical ventilation • Renal replacement therapy • Quality of life • Serious and non-serious adverse events 	5 to 60 days	Meta-analysis showed evidence of a beneficial effect of IVIG versus control on all-cause mortality (RR: 0.40; 95% CI: 0.19 to 0.87; p=0.02; I ² : 0%) based on two trials, very low certainty. Trial sequential analysis (required information size not reached) showed that this analysis was severely underpowered to confirm realistic intervention effects.	“No evidence-based treatment for COVID-19 currently exists. Very low certainty evidence indicates that corticosteroids might reduce the risk of death, serious adverse events, and mechanical ventilation; that remdesivir might reduce the risk of serious adverse events; that intravenous immunoglobulin might reduce the risk of death and serious adverse events; that tocilizumab might reduce the risk of serious adverse events and mechanical ventilation; and that bromhexidine might reduce the risk of non-serious adverse events. More trials with low risks of bias and random errors are urgently needed.”
Jingyi 2020 (57)	March 2020	6 studies: 1 RCT, 4 case series, 1 case report	198 patients (both adults and children) with COVID-19, Severe Acute Respiratory Syndrome or Middle East Respiratory Syndrome	IVIG vs placebo or no treatment	<ul style="list-style-type: none"> • Risk of death • Severity of disease • Incidence of nosocomial infection • Duration of hospitalization • Clinical symptoms • Absorption of lung lesions • Improvement in abnormal 	Not clearly reported	<p>One case series showed that survival with acute respiratory distress syndrome was not improved by IVIG.</p> <p>One case report showed high-dose IVIG improved the outcome of COVID-19 adults.</p> <p>Three observational studies showed inconsistent results of the effect of IVIG on severe acute respiratory syndrome patients.</p> <p>One RCT showed that IVIG did not reduce mortality or the incidence of nosocomial</p>	“The existing evidence is insufficient to support the efficacy or safety of IVIG in the treatment of COVID-19.”

Author, year (reference)	Date of search	Included studies	Population	Interventions and controls	Outcomes	Follow up interval	Main results	Authors' conclusions
					biochemical indicators • Adverse effects		infection in adults with severe acute respiratory syndrome. The quality of evidence was low or very low.	
Kim 2020 (62)	August 2020	110 studies: 40 RCT, 70 observational studies (study design not specified)	49,569 patients with COVID-19 (3 studies with IVIG, number of patients unknown)	Any intervention: • Corticosteroids • Tocilizumab • Anakinra • IVIG • Convalescent plasma • Remdesivir • Hydroxychloroquine	• Mortality • Progression to severe disease • Viral clearance rate • QT prolongation • Fatal cardiac complications • Non-cardiac serious adverse events	Not reported	High-dose IVIG (OR: 0.13; 95% CI: 0.03 to 0.49, p=0.003), ivermectin (OR: 0.15; 95% CI: 0.04 to 0.57; p=0.005) and tocilizumab (OR: 0.62, 95% CI: 0.42 to 0.90, p=0.012) were associated with reduced mortality rates.	"In this NMA (network meta-analysis), we found that anti-inflammatory agents [...], convalescent plasma, and remdesivir were associated with improved outcomes of hospitalized COVID-19 patients." "Only 29% of current evidence on pharmacological management of COVID-19 is supported by moderate or high certainty and can be translated to practice and policy; the remaining 71% are of low or very low certainty and warrant further studies to establish firm conclusions."
Pei 2020 (77)	April 2020	6 studies: 5 retrospective observational studies, 1 RCT	1142 patients with COVID-19 (308 patients received IVIG)	• Antiviral agents • Glucocorticoids • Antibiotics • IVIG	Survival	22 to 40 days	Pooled results from retrospective studies show a survival benefit from antiviral agents (OR: 0.42; 95% CI: 0.17 to 0.99; p=0.048; I ² : 82.8%). One RCT found no effects of an antiviral agents on mortality (RR: 0.77; 95% CI: 0.45 to 1.3; p=0.33). Glucocorticoid use led to an increased risk of death (OR: 2.43; 95% CI: 1.44 to 4.1; p=0.001; I ² : 61.9%).	"With the varied heterogeneities across interventions, the current evidence indicated a probable survival benefit from antiviral agent use and a harmful effect of glucocorticoids in patients with COVID-19. Neither [...] antibiotics nor [IVIG] were associated with [a] survival benefit in this population."

Author, year (reference)	Date of search	Included studies	Population	Interventions and controls	Outcomes	Follow up interval	Main results	Authors' conclusions
							<p>Antibiotics did not significantly affect mortality (OR: 1.13; 95% CI: 0.67 to 1.89; p=0.64; I²: 0%).</p> <p>IVIG did not significantly affect mortality (OR: 2.66; 95% CI: 0.72 to 9.89; p=0.14; I²: 93.1%).</p>	
Abdel-rahman 2021 (37)	September 2020	136 studies: 19 with immunoglobulin therapy (study design not specified)	102,345 patients with COVID-19 (number of patients who received IVIG unknown)	<ul style="list-style-type: none"> • Antibiotics • Antivirals • Corticosteroids • Chloroquine or hydroxychloroquine • Tocilizumab • Interferons • Immunoglobulins • Renal replacement therapy 	Any clinical outcome including mortality	Not reported	IVIG did not significantly affect mortality (RR: 2.81; 95% CI: 0.00 to 80697.01; I ² : 96%).	"[A]ntibiotics, antivirals, chloroquine or hydroxychloroquine, corticosteroids, tocilizumab, [renal replacement therapy] and immunoglobulins did not show any significant impact on COVID-19 patients' mortality.
Kaushik 2020 (60)	July 2020	16 case studies and case series	655 participants (3 months to 20 years old) with multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with COVID-19	IVIG and corticosteroids	<ul style="list-style-type: none"> • Hospitalization • Intensive care unit admission • Complications or death 	Not reported	<p>IVIG treatment of was used in 410 (63%) MIS-C patients, corticosteroids in 321 (49%), anakinra in 51 (8%), tocilizumab in 43 (6.5%), remdesivir in 19 (3%), infliximab in 8 (1.2%), and plasma therapy in 3 children. One patient received hydroxychloroquine.</p> <p>41 (7%) patients required a second dose of IVIG, due to ongoing fever.</p>	"This systematic review delineates and summarizes clinical features, management, and outcomes of MIS-C associated with SARS-CoV-2 infection. Although most children required intensive care and immunomodulatory therapies, favorable outcomes were reported in the majority with low-mortality rates."

Author, year (reference)	Date of search	Included studies	Population	Interventions and controls	Outcomes	Follow up interval	Main results	Authors' conclusions
Iro 2017 (56)	September 2016	3 RCT	138 children (6 weeks to 17 years) with acute or subacute encephalitis	IVIG vs placebo or standard care	Efficacy and safety	Up to 6 months	No significant difference between IVIG and placebo when used in the treatment of children with Japanese encephalitis: significant disability (RR: 0.75, 95% CI: 0.22 to 2.60; p=0.65) and serious adverse events (RR: 1.00, 95% CI: 0.07 to 14.05; p=1.00)	"The findings suggest a clinical benefit of adjunctive IVIG treatment for children with viral encephalitis for some clinical measures [...]. For children with Japanese encephalitis, IVIG had a similar effect to placebo when assessing significant disability and serious adverse events. Despite these findings, the risk of bias in the included studies and quality of the evidence make it impossible to reach any firm conclusions on the efficacy and safety of IVIG as add-on treatment for children with encephalitis."
Hua 2018 (53)	April 2018	3 RCT	197 patients with necrotizing soft tissue infections	IVIG versus placebo (1 study)	<ul style="list-style-type: none"> • Mortality • Adverse events • Long term morbidity • Serious adverse events 	30 days	One trial of 100 randomised participants assessed IVIG as an adjuvant drug, given at a dose of 25 g/day, compared with placebo, for 3 consecutive days. No clear difference between IVIG and placebo was found in terms of mortality within 30 days (RR: 1.17, 95% CI: 0.42 to 3.23) or serious adverse events in the intensive care unit (RR: 0.73, 95% CI: 0.32 to 1.65) (low-certainty evidence).	"We found very little evidence on the effects of medical and surgical treatments for [necrotizing soft tissue infections]. We cannot draw conclusions regarding the relative effects of any of the interventions on 30-day mortality or serious adverse events due to the very low quality of the evidence."
Busani 2016 (45)	March 2015	18 RCT	2333 patients with sepsis and septic shock	IVIG	Mortality	Mostly 28 days (range from 7 to 70 days)	IVIG reduced the mortality risk of septic patients (OR: 0.50, 95% CI: 0.34 to 0.71, I ² : 44.68%).	"Our study showed that the use of intravenous Ig therapy in adult septic patients may have a rationale and seems to be associated with a reduced mortality. Anyway, the treatment effect generally tended to be smaller or less consistent if considering only those studies that were

Author, year (reference)	Date of search	Included studies	Population	Interventions and controls	Outcomes	Follow up interval	Main results	Authors' conclusions
								deemed adequate on each indicator. So, the available evidence is not clearly sufficient to support the widespread use of [immunoglobulin] in the treatment of sepsis."
Yang 2019 (95)	February 2019	13 RCT	1041 patients with sepsis and septic shock	Any type of IVIG vs placebo, no immunoglobulin or other types of IVIG	<ul style="list-style-type: none"> • Mortality • Adverse events 	Mostly 28 days (range from 9 to 70 days)	Random-effects model estimate of the effect of IVIG on all cause mortality: overall OR: 0.61, 95% CI: 0.41 to 0.92; p=0.018.	"On the basis of the available data, IVIG treatment is likely to reduce the all-cause mortality of patients with sepsis, and the highest total dose range (1.5-2.0 g/kg) is likely the optimal dose of administration."
Khajuria 2020 (61)	2018	9 case studies	41 pediatric patients with postburn toxic shock syndrome (9 months to 9 years)	IVIG: 11 cases (27.5%); intravenous antibiotics: 38 cases (95%); fresh-frozen plasma: 16 cases (40%)	Survival/death	Not reported	The mean number of days postburn presentation of toxic shock symptoms was 2.5 days (range 1 to 7 days). The most common presenting symptoms were fever (75%), rash (70%), diarrhea and/or vomiting (52.5%). IVIG was administered in 11 cases (27.5%).	"It is fundamental that appropriate diagnostic and management guidelines are developed. Furthermore, this case highlights the importance of education patients' carers and health professionals of key symptoms to be wary of postburn."
Zhang 2020 (97)	March 2020	10 RCT	681 patients with sepsis and thrombocytopenia	Recombinant human thrombopoietin vs conventional antibiotic therapy and IVIG	<ul style="list-style-type: none"> • Platelet levels • Mortality • Level of coagulation • Hepatic and renal function • Blood transfusion • Length of intensive care unit stay 	7 to 28 days	Compared with conventional antibiotic therapy combined with IVIG, the pooled results showed that recombinant human thrombopoietin associated with an improvement of platelet counts 7 days after treatment initiation (SMD: 0.86; 95% CI: 0.54 to 1.17; p<0.001) and reduced need for blood transfusions. There were no differences in 28-day mortality and length of intensive care unit stay.	"Current evidence [shows that recombinant human thrombopoietin] could increase [platelet counts] on 7th day of treatment and reduce the transfusion volume of blood products in sepsis-related thrombocytopenia during hospitalization. The conclusions are needed to be verified indeed by more multicenter RCTs due to the limitation of the included studies."

Author, year (reference)	Date of search	Included studies	Population	Interventions and controls	Outcomes	Follow up interval	Main results	Authors' conclusions
Robinson 2020 (82)	November 2019	3 RCT	103 adult patients and 83 children with viral myocarditis	IVIG vs albumin or no treatment	<ul style="list-style-type: none"> • Event-free survival • Overall survival • Improvement in left ventricular ejection fraction, left ventricular end-diastolic diameter, left ventricular shortening fraction and functional capacity • Side effects • Complete recovery • Hospitalization 	6 to 12 months	<p>Adults: The effect of IVIG treatment on left ventricular ejection fraction after 12 months (pooled MD: -0.01, 95% CI: -0.06 to 0.05) is uncertain.</p> <p>The effect of IVIG on functional capacity, assessed by peak oxygen consumption at 12 months (MD: -0.80, 95% CI: -4.57 to 2.97) is uncertain.</p> <p>The results for infusion-related side effects were also uncertain (RR: 20.29, 95% CI: 1.25 to 329.93).</p> <p>The evidence for complete recovery after IVIG treatment is uncertain (RR: 0.46, 95% CI: 0.19 to 1.14).</p> <p>Children: The evidence for overall survival after 6 months (relative risk of death: 0.48, 95% CI: 0.20 to 1.15) was uncertain.</p> <p>The evidence for improvement in left ventricular end-diastolic diameter (MD: -4.00, 95% CI: -9.52 to 1.52) and left ventricular shortening fraction (no data) after 6 months was uncertain.</p>	<p>“Evidence from two trials of very low certainty and with unclear risk of bias provides contradictory evidence on the use of IVIG in the treatment of adults with presumed viral myocarditis. One trial reported that use of IVIG results in longer survival time after 60 days, whilst the other trial found that IVIG does not provide an appreciable benefit. The evidence of a difference in event-free or overall survival, [left ventricular end-diastolic diameter], or [left ventricular shortening fraction] is of very low certainty in a single paediatric trial with a low risk of bias.”</p> <p>“Until higher-quality studies with low risk of bias and larger sample sizes have demonstrated benefit in a particular group of patients, the evidence for treatment with IVIG for presumed viral myocarditis is uncertain. Further studies of the pathophysiology of myocarditis would lead to improved diagnostic criteria, which would facilitate future research.”</p>

CI, confidence interval; **COVID-19**, coronavirus disease of 2019; **IVIG**, intravenøst immunoglobulin; **MD**, mean difference; **MIS-C**, multisystem inflammatory syndrome in children; **OR**, odds ratio; **RCT**, randomized controlled trial; **RR**, risk ratio;

Tabell 11. *Beskrivelse av inkluderte systematiske oversikter innen maligne sykdommer, behandling av solide svulster og transplantasjoner*

Author, year (reference)	Date of search	Included studies	Population	Interventions and controls	Outcomes	Follow up interval	Main results	Authors' conclusions
Finkel 2020 (50)	April 2019	11 case studies	32 cancer patients with immune-related neutropenia (IRN) post checkpoint inhibitor treatment	IVIG (25%), immunosuppression: corticosteroids (78%), cyclosporine (6%); rituximab (3%); granulocyte or granulocyte/macrophage colony-stimulating factor (62%)	<ul style="list-style-type: none"> • Resolution or improvement of neutropenia • Neutropenic fever • Neutropenia-related death 	Not reported	<p>The median time to onset of IRN was 60 days (range from 10 to 465 days). Grade 3-5 IRN, febrile neutropenia and death due to IRN occurred in 81%, 50% and 9% of patients, respectively.</p> <p>Odds ratio for IRN improvement or resolution for IVIG was 0.42 (95% CI: 0.06-2.91; p>0.05).</p>	<p>“IRN is a rare, life-threatening, early-onset immune-related adverse event. Differentiating between the central, peripheral and modified peripheral types allows a better prognosis definition. “Corticosteroids and GCSF represent the main treatment approaches; IVIG and cyclosporine should be used as salvage treatment.”</p>
Safa 2019 (84)	August 2018	46 studies without controls (study design not specified)	65 patients with cancer and Myasthenia gravis who received immune checkpoint inhibitors	IVIG, plasmapheresis, steroids or other immunosuppressants	<ul style="list-style-type: none"> • Mortality • Respiratory failure • Rate of Myasthenia gravis, myositis, myocarditis overlap • Type of auto-antibodies 	Not reported	<p>Patients who received IVIG or plasmapheresis as a first-line treatment experienced better Myasthenia gravis outcomes than those who received steroids alone (95% vs 63% improvement of symptoms, p=0.011).</p> <p>IVIG or plasmapheresis may be most effective when used as first-line regimen; several patients who deteriorated after initial steroid use failed to improve despite a second-line use of IVIG or plasmapheresis.</p>	<p>“Early use of IVIG or [plasmapheresis], regardless of initial symptoms severity, may lead to better outcomes than steroids alone.”</p>

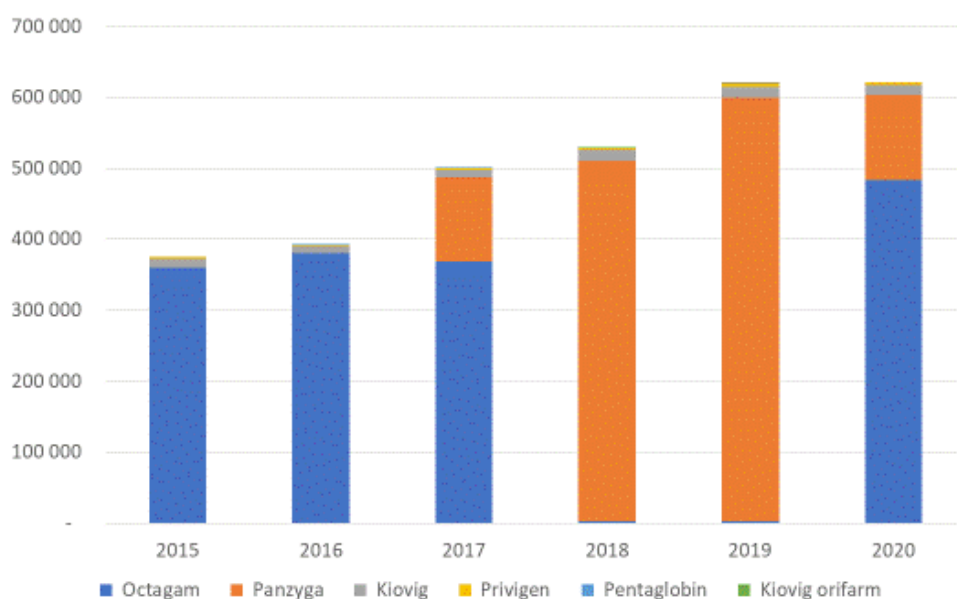
Author, year (reference)	Date of search	Included studies	Population	Interventions and controls	Outcomes	Follow up interval	Main results	Authors' conclusions
Ahn 2018 (40)	June 2017	27 RCT	3934 hematopoietic stem cell transplant recipients	IVIG, cytomegalovirus-specific immunoglobulin, SCIG or plasma prophylaxis	<ul style="list-style-type: none"> Survival Transplant-related mortality Graft-versus-host disease Veno-occlusive disease Interstitial pneumonitis Relapse Infection Cytomegalovirus infection and disease 	90 days to 6 years	Immunoglobulin prophylaxis had no impact on survival (RR: 0.94; 95% CI: 0.88 to 1.01; 11 studies with 1962 patients), but decreased risk of acute graft-versus-host disease (RR: 0.78; 95% CI: 0.65 to 0.94; 8 studies with 1097 patients) and cytomegalovirus disease (RR: 0.52; 95% CI: 0.28-0.97; 2 studies with 167 patients).	"Immunoglobulin prophylaxis did not have a significant effect on survival. Positive clinical effects were shown for acute [graft-versus-host disease] and [cytomegalovirus] disease and negative effects against [veno-occlusive disease] and disease relapse."
Wan 2018 (92)	February 2017	21 studies: 10 RCT, 9 retrospective studies with controls, 2 prospective studies	75 patients got IVIG in 1 RCT 751 kidney transplant patients with antibody-mediated rejection	<ul style="list-style-type: none"> Plasmapheresis with or without IVIG Column immunoadsorption Rituximab Bortezomib C1 inhibitors Eculizumab 	<ul style="list-style-type: none"> Graft survival and function Adverse events 	1 month to 7 years (6 months or more in the majority of studies)	One retrospective study showed that plasmapheresis + IVIG improved graft survival (HR: 0.26; 95% CI: not reported; p<0.001). In a second study, no difference in graft failure between plasmapheresis + IVIG and no treatment was found.	<p>"Plasmapheresis and IVIG were used as standard-of-care in recent studies, and to this combination, rituximab seemed to add little or no benefit."</p> <p>"Despite the evidence uncertainty, plasmapheresis and IVIG have become standard-of-care for the treatment of acute [antibody-mediated kidney transplant rejection]."</p>
Ostman 2019 (76)	July 2018	15 case reports	17 patients with Guillain-Barré syndrome (GBS) post renal transplant	Anti-viral or anti-bacterial agents, immunoglobulin, and/or plasma	<ul style="list-style-type: none"> Causative pathogens or triggers Management and associated 	7 weeks to 8 years	All patients recovered fully or partially after treatment with anti-viral or anti-bacterial agents, immunoglobulins, and/or plasma exchange.	"Cytomegalovirus is the most common trigger for GBS in the post-renal transplant setting. Other triggers include <i>campylobacter jejuni</i> and calcineurin inhibitors. GBS should be

Author, year (reference)	Date of search	Included studies	Population	Interventions and controls	Outcomes	Follow up interval	Main results	Authors' conclusions
				exchange; no control groups	morbidity and mortality			considered in transplant patients presenting with weakness or paralysis in order to institute timely management."
Bourassa-Blanchette 2019 (43)	January 2019	18 studies: 8 RCT, 1 prospective cohort study, 8 retrospective cohort studies, 1 case series	415 patients and more than 544 controls who had received kidney transplants	IVIg prophylaxis or treatment vs albumin, ganciclovir or placebo	<ul style="list-style-type: none"> • Infection • Hospitalization • Graft rejection • Graft loss • Adverse events • Mortality • Intensive care unit admissions 	3 months to 5 years	In randomized trials, IVIG use did not reduce cytomegalovirus infection (OR: 0.68, CI: 0.39 to 1.21; 6 studies with 295 patients), rejection (OR: 0.96, CI: 0.50 to 1.82; 4 studies with 187 patients), or graft loss (OR: 1.03, CI: 0.46 to 2.30; 6 studies with 265 patients).	"Data were scarce and sample size of current evidence was small. Adequately powered randomized trials are needed to determine if immunoglobulin is an effective intervention to reduce infection, rejection, graft loss, or death following kidney transplantation with and without hypogammaglobulinemia."
Bourassa-Blanchette 2019 (44)	January 2019	16 studies: 4 RCT, 1 prospective cohort study, 10 retrospective cohort studies, 1 case series	Solid organ transplant except kidney	IVIg prophylaxis vs any other treatment	<ul style="list-style-type: none"> • Infection • Hospitalisation • Graft rejection • Graft loss • Adverse events • Mortality • Intensive care unit admissions 	28 days to 5 years	<p>Meta-analysis could only be performed on mortality outcome in heart and lung transplants.</p> <p>There was a significant reduction in mortality (OR: 0.34; 95% CI: 0.17 to 0.69; n=455) in heart transplant with hypogammaglobulinemia receiving IVIG vs no IVIG.</p> <p>Mortality in lung transplant recipients with hypogammaglobulinemia receiving IVIG was comparable to those without hypogammaglobulinemia (OR: 1.05; 95% CI: 0.49 to 2.26; n=887).</p>	"[...] IVIG targeted prophylaxis may decrease mortality in heart transplant recipients as compared to those with hypogammaglobulinemia not receiving IVIG, or improve mortality to the equivalent level with those without hypogammaglobulinemia in lung transplant recipients, but there is a lack of data to support physicians in making decisions around using immunoglobulins in all [solid organ transplant] recipients for infection prophylaxis.

Author, year (reference)	Date of search	Included studies	Population	Interventions and controls	Outcomes	Follow up interval	Main results	Authors' conclusions
Monleón Bonet 2020 (72)	May 2020	24 studies: 6 RCT, 9 retrospective studies, 7 prospective studies, 1 cross-sectional study, 1 study not specified	7765 patients with secondary immunodeficiency diseases: hematological malignancies (CLL, multiple myeloma, NHL) and stem cell transplants	Only approved interventions	<ul style="list-style-type: none"> • Infection • Antibiotic use • Health care resource use • Direct and indirect costs • Health-related quality of life • Patient-reported outcomes 	Annual rates	<p>In 16 studies, patients received immunoglobulin replacement therapy, often associated with significant reductions in rates of infection and antimicrobial use. One study found no significant difference in antibiotic use with immunoglobulin replacement therapy.</p> <p>Only 3 studies reported on quality of life.</p>	“Overall, the findings show several beneficial effects of [immunoglobulin replacement therapy] on clinical outcomes and quality of life; however, disparate definitions, infrequent reporting of statistical significance, and scarcity of clinical trial data after the 1990s present areas for further investigation. This paucity indicates an unmet need of current evidence to assess the benefits of immunoglobulin replacement therapy in secondary immunodeficiency disease.”
Podda 2020 (79)	December 2019	3 studies not specified, 105 case series and case reports	154 patients with ITP secondary to malignancy	129 patients (84%) received corticosteroids with (13%) or without (71%) IVIG as firstline treatment	<ul style="list-style-type: none"> • Overall response • Complete response • Sustained response 	Median 19 months	The overall response was 50% (62% in solid tumors, 46% in lymphoproliferative diseases) after steroids and 47% (67% in solid tumors, 36% in lymphoproliferative diseases) after steroids and IVIG, which are lower than historical responses observed in primary ITP (about 80%).	“ITP secondary to malignancy appears to be associated with unsatisfactory response to first-line treatments.”
Omar 2020 (74)	January 2019	49 case series and case reports	118 cases with diverse cancers and immune-related hematological adverse drug events (29 patients received IVIG)	Steroids, IVIG, rituximab and transfusion of blood components	Diagnosis and management of the rarely reported hematological adverse events related to immune checkpoint inhibitors	Not reported	Outcomes of IVIG treatment were not reported.	“Steroids were the most common management strategy with considerable failure rate. There were no detected underlying factors predicting the outcome to steroid therapy. Other promising management strategies for some events include IVIG, rituximab, and transfusion of blood components.”

CI, *confidence interval*; **GBS**, Guillain-Barré syndrom; **HR**, *hazard ratio*; **IRN**, immune-related neutropenia; **ITP**, immun trombocytopeni; **IVIG**, intravenøst immunglobulin; **MD**, *mean difference*; **OR**, *odds ratio*; **RCT**, *randomized controlled trial*; **RR**, *risk ratio*; **SCIG**, subkutan immunglobulin;

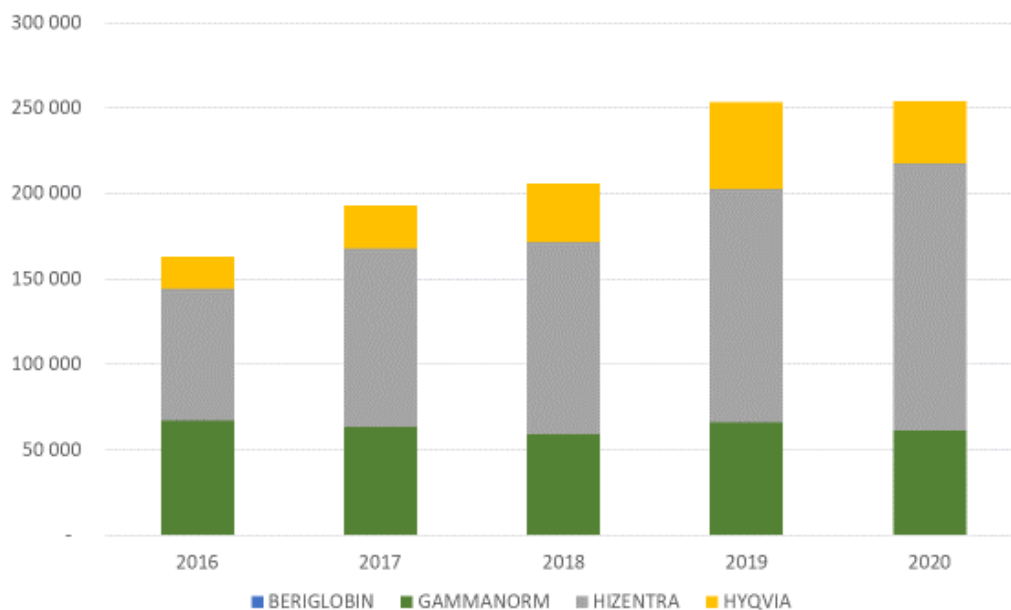
Vedlegg 4: Forbruk av humant immunglobulin i Norge



Figur 8. Totalt årlig forbruk av intravenøst immunglobulin i Norge 2015-2020

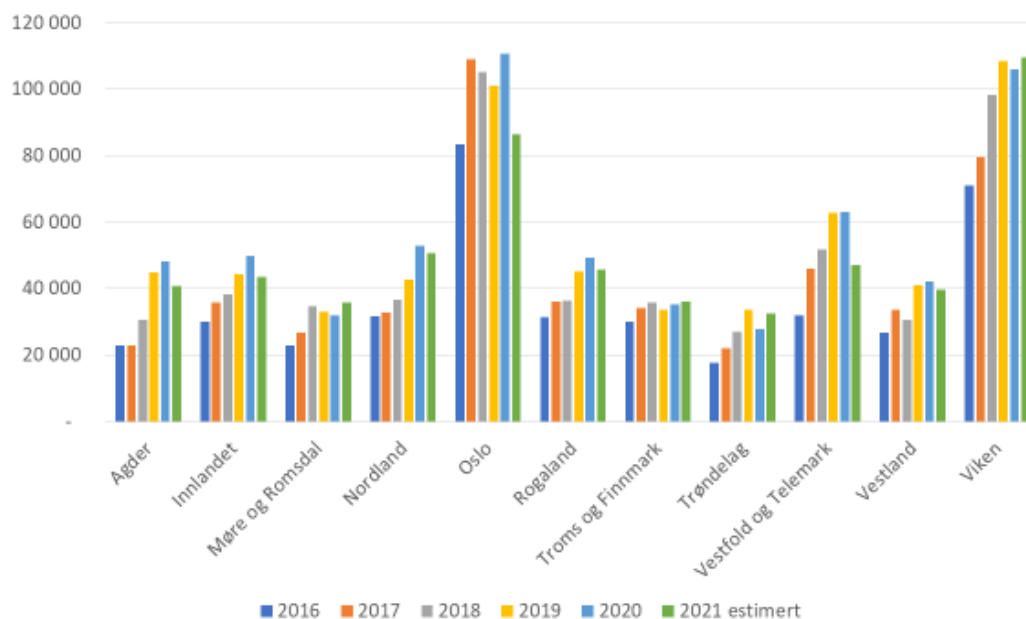
Det samlede forbruket av intravenøst immunglobulin (tall i gram) økte med 55 %, fra omtrent 400 kg i 2016 til over 600 kg i 2020. Intravenøst immunglobulin utgjorde cirka to tredjedeler av det totale immunglobulinforbruket i Norge. De forskjellige preparatene er tilgjengelige i ulike styrker. Endringer i preparat oppsto etter nye anbudsperioder med skifte av førstevalgspreparat. Skifte fra Panzyga til Octagam i 2020 kom etter nye kontraktsforhandlinger i anbudsperioden på grunn av en global mangelsituasjon og økte priser.

Kilde: Sykehusapotekenes legemiddelstatistikk



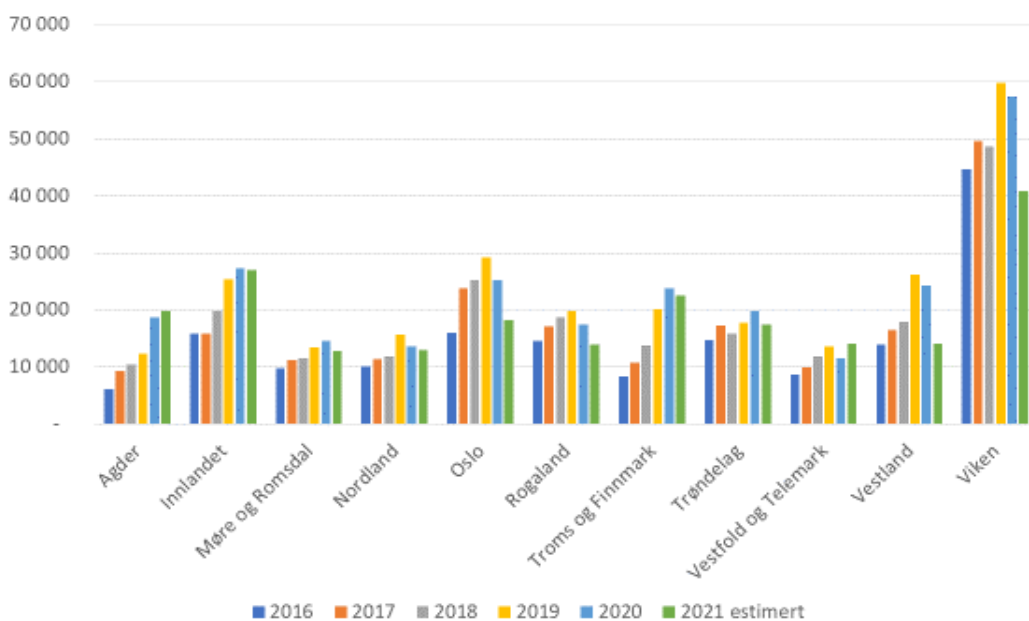
Figur 9. Årlig forbruk av subkutant immunglobulin i Norge 2016-2020 per preparat
 Det samlede forbruket (tall i gram) av subkutant immunglobulin økte med over 56 %, fra omtrent 160 gram i 2016 til omtrent 250 gram i 2020. Subkutant immunglobulin utgjorde om lag en tredjedel av det totale immunglobulinforbruket i Norge. De forskjellige preparatene er tilgjengelige i ulike styrker.

Kilde: Farmastat



Figur 10. Fylkesvis årlig forbruk av intravenøst immunglobulin 2016-2021
 Oslo og Viken, fylkene med flest innbyggere, brukte mest intravenøst immunglobulin (tall i gram) i 2020. Vi estimerte det totale forbruket i 2021 basert på forbruket i perioden fra januar til april 2021 og forutsatte likt forbruk gjennom året.

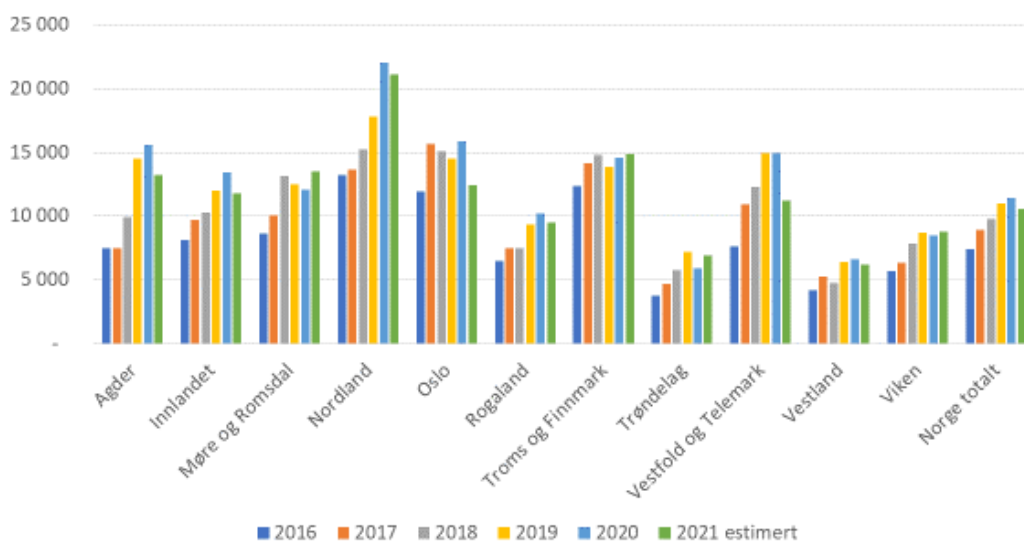
Kilde: Farmastat



Figur 11. Fylkesvis årlig forbruk av subkutan immunglobulin 2016-2021

Viken, fylket med flest innbyggere, brukte mest subkutan immunglobulin (tall i gram) i 2020. Vi estimerte det totale forbruket i 2021 basert på forbruket i perioden fra januar til april 2021 og forutsatte likt forbruk gjennom året.

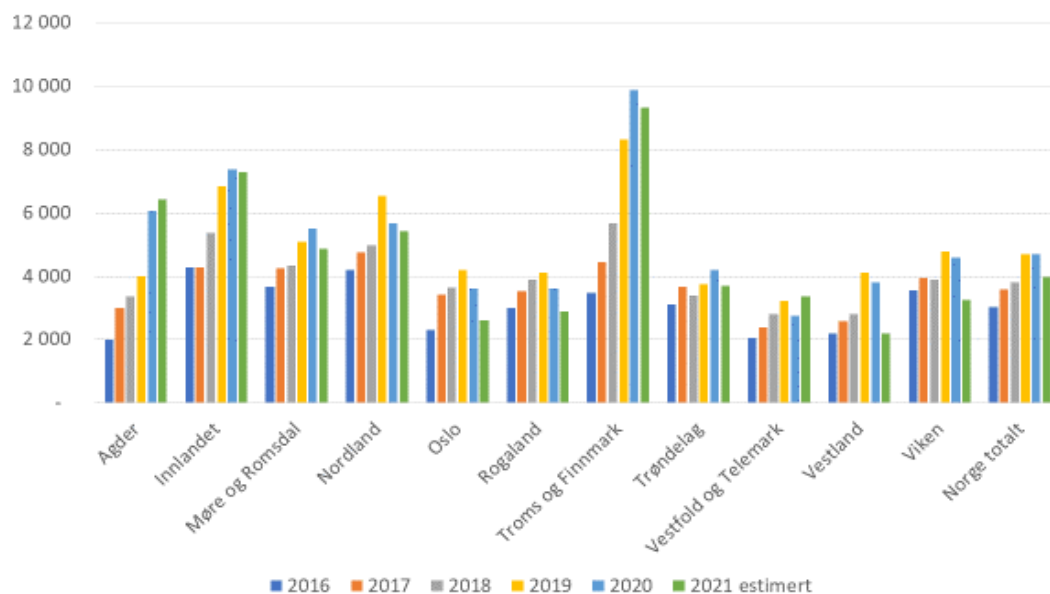
Kilde: Farmastat



Figur 12. Fylkesvis årlig forbruk av intravenøst immunglobulin per innbygger 2016-2021

Justert for befolkningstall var Nordland fylket med det høyeste forbruket (tall i gram per 100 000 innbyggere) av intravenøst immunglobulin, med omtrent 22 gram per 100 innbyggere, i 2020. Trøndelag og Vestland hadde det laveste forbruket med henholdsvis 6 og 7 gram per 100 innbyggere. Vi estimerte det totale forbruket i 2021 basert på forbruket i perioden fra januar til april 2021 og forutsatte likt forbruk gjennom året. Det har vært marginale endringer i befolkningstall i de enkelte fylkene siden 2016. Vi benyttet befolkningstall fra 2020 for hele tidsperioden.

Kilde: Farmastat



Figur 13. Fylkesvis årlig forbruk av subkutant immunglobulin per innbygger 2016-2021
 Justert for befolkningstall hadde Troms og Finnmark det høyeste forbruket (tall i gram per 100 000 innbyggere) av subkutant immunglobulin, med omtrent 10 gram per 100 innbyggere, i 2020. Vi estimerte det totale forbruket i 2021 basert på forbruket i perioden fra januar til april 2021 og forutsatte likt forbruk gjennom året. Det har vært marginale endringer i befolkningstall i de enkelte fylkene siden 2016. Vi benyttet befolkningstall fra 2020 for hele tidsperioden.
 Kilde: Farmastat

Utgitt av Folkehelseinstituttet

Desember 2021

Postboks 4404 Nydalen

NO-0403 Oslo

Telefon: 21 07 70 00

Rapporten kan lastes ned gratis fra

Folkehelseinstituttets nettsider

www.fhi.no