

Immunmodulerende behandling med intravenøst immunglobulin

Rapport fra Kunnskapssenteret nr 14 – 2008

Systematisk kunnskapsoppsummering



 kunnskapssenteret

Bakgrunn: Immunmodulerende behandling med intravenøst immunglobulin (IVIg) brukes i økende grad ved norske sykehus for å nedregulere skadelige immunologiske og inflammatoriske reaksjoner ved autoimmune sykdommer og andre tilstander hos personer som i utgangspunktet har normalt immunforsvar. Kunnskapssenteret fikk i 2006 en forespørsel av Helsedirektoratets Divisjon for spesialisthelsetjeneste om å levere en kunnskapsoppsummering for bruk av IVIg. **Metode:** Det ble søkt i Cochrane Library og Centre for Review and Dissemination Database etter systematiske oversikter som evaluerte effekter av IVIg ved autoimmune sykdommer og andre tilstander som gir skadelige immunologiske reaksjoner. Inklusjon og studiekvalitet ble vurdert uavhengig av hverandre ved hjelp av en standardisert sjekklister for systematiske oversikter. Effektestimate-nes pålitelighet ble vurdert ved hjelp av verktøyet GRADE. **Resultat:** Litteratursøket identifiserte 254 unike referanser. Av disse tilfredsstilte 11 systematiske oversikter inklusjonskriteriene. Samtlige hadde høy metodisk kvalitet. Vi fant sammenlagte effektestimater av høy kvalitet for tre indikasjoner: *(fortsetter på baksiden)*

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Postboks 7004, St. Olavs plass
N-0130 Oslo
(+47) 23 25 50 00
www.kunnskapssenteret.no
Rapport: ISBN 978-82-8121-207-7 ISSN 1890-1298

nr 11–2008



kunnskapssenteret

(fortsettelsen fra forsiden)

Kawasakis sykdom hos barn, kronisk inflammatorisk demyelinerende polyneuropati (CIDP) og Guillain-Barré syndrom (GBS). De øvrige effekt-estimatene var av middels eller lav kvalitet. **Konklusjon:** Immunmodulerende behandling med IVIG har dokumentert effekt på Kawasakis sykdom, GBS og bedring i funksjonshemming ved CIDP. Øvrige effekter av IVIG er mindre godt dokumentert. Det er behov for ytterligere forskning og flere randomiserte kontrollerte studier (RCTer) vedrørende immunmodulerende behandling med IVIG for de fleste av de aktuelle sykdomstilstandene.

Tittel	Immunmodulerende behandling med intravenøst immunglobulin
Institusjon	Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Ansvarlig	John-Arne Røttingen, <i>direktør</i>
Forfattere	Hege Kornør, <i>forsker (prosjektleder)</i> Karianne Thune Hammerstrøm, <i>bibliotekar</i> Kjetil Gundro Brurberg, <i>forsker</i> Marianne Klemp Gjertsen, <i>forskningsleder (prosjektansvarlig)</i> Stig Frøland, <i>professor</i>
ISBN	978-82-8121-207-7
ISSN	1890-1298
Rapport	14 – 2008
Prosjektnummer	464
Rapporttype	Oversikt over oversikter
Antall sider	42 (55 med vedlegg)
Oppdragsgiver	Helsedirektoratet
Sitering	Kornør H, Hammerstrøm KT, Brurberg KG, Gjertsen MK, Frøland SS. Immunmodulerende behandling med intravenøst immunglobulin. Rapport Nr 14-2008. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2008.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fremskaffer og formidler kunnskap om effekt av metoder, virkemidler og tiltak og om kvalitet innen alle deler av helsetjenesten. Målet er å bidra til gode beslutninger slik at brukerne får best mulig helsetjenester. Senteret er formelt et forvaltningsorgan under Helsedirektoratet, uten myndighetsfunksjoner. Kunnskapssenteret kan ikke instrueres i faglige spørsmål.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Oslo, juli 2008

1-side oppsummering

Hensikten med denne rapporten var å oppsummere klinisk relevante virkninger av immunmodulerende behandling med intravenøst immunglobulin (IVIG).

Vi søkte systematisk i de internasjonale databasene Cochrane Library og Centre for Review and Dissemination Database etter systematiske oversikter som evaluerte effekter av IVIG ved autoimmune sykdommer og andre tilstander som gir skadelige immunologiske og inflammatoriske reaksjoner. IVIG kunne sammenliknes med annen behandling, ingen behandling eller placebo. To prosjektmedarbeidere vurderte inklusjon og studiekvalitet uavhengig av hverandre. Vi vurderte også effektestimatenes pålitelighet.

Litteratursøket identifiserte 254 unike referanser. Av disse tilfredsstilte 11 systematiske oversikter inklusjonskriteriene. Samtlige hadde høy metodisk kvalitet. Oversiktene omfattet følgende indikasjoner for IVIG: dermatomyositt/polymyositt, revmatisk feber med relatert hjertesykdom, myasthenia gravis, hemolytisk sykdom hos nyfødte, multippel sklerose, Guillain-Barré syndrom (GBS), Kawasakis sykdom, akutt myokarditt (hjertermuskelbetennelse), sepsis, kronisk inflammatorisk demyeliniserende polynevropati (CIDP) og multifokal motorisk nevropati.

Veldokumenterte effekter av immunmodulerende behandling med IVIG var redusert risiko for abnormiteter i hjertets kransarterier første 30 dager etter behandling av barn med Kawasakis sykdom, og bedring i funksjonshemming ved CIDP. Det er videre veldokumentert at IVIG og plasmaferese har sammenlignbar effekt ved GBS.

Det er behov for ytterligere forskning på mange av de inkluderte indikasjonene for IVIG. Videre er det behov for en oppdatering av flere systematiske oversikter når det gjelder sykdommer behandlet i rapporten. Det ville også være av interesse å oppsummere de mange randomiserte, kontrollerte studier av effekten av IVIG ved idiopatisk trombocytopenisk purpura (ITP), hvor slik behandling stadig anvendes.

Sammendrag

BAKGRUNN

Immunmodulerende behandling med intravenøst immunglobulin (IVIG) brukes i økende grad ved norske sykehus for å nedregulere skadelige immunologiske og inflammatoriske reaksjoner ved autoimmune sykdommer og andre tilstander hos personer som i utgangspunktet har normalt immunforsvar. Vanlige indikasjoner for IVIG er:

- idiopatisk trombocytopenisk purpura (ITP)
- Guillain-Barré syndrom (GBS)
- Kawasakis sykdom
- myasthenia gravis (MG)
- multippel sklerose (MS)
- revmatoid artritt
- systemisk lupus erythematosus
- sepsis
- myokarditt
- dermatomyositt
- kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati (CIDP)

IVIG er en kostbar behandling og tilgjengeligheten begrenset fordi preparatet framstilles av plasma fra blodgivere. Det er viktig å kjenne til hva slags dokumentasjon som finnes for effekten av IVIG ved de forskjellige aktuelle sykdomstilstandene. Hensikten med denne rapporten var å oppsummere klinisk relevante virkninger av IVIG.

METODE

Vi søkte systematisk i de internasjonale databasene Cochrane Library og Centre for Review and Dissemination Database etter systematiske oversikter som evaluerte effekter av IVIG ved autoimmune sykdommer og andre tilstander som gir skadelige immunologiske reaksjoner. IVIG kunne sammenliknes med annen behandling, ingen behandling eller placebo. To prosjektmedarbeidere vurderte inklusjon og studiekvalitet uavhengig av hverandre ved hjelp av en standardisert sjekkliste for systematiske oversikter. Vi vurderte også effektestimatenes pålitelighet ved hjelp av verktøyet GRADE.

RESULTATER

Litteratursøket identifiserte 254 unike referanser. Av disse tilfredsstilte 11 systematiske oversikter inklusjonskriteriene. Samtlige hadde høy metodisk kvalitet. Oversiktene omfattet følgende indikasjoner for IVIG: dermatomyositt/polymyositt, revmatisk feber og relatert hjertesykdom, myasthenia gravis, hemolytisk sykdom hos nyfødte, multippel sklerose, Guillain-Barré syndrom (GBS), Kawasaki sykdom, akutt hjertemuskelbetennelse, sepsis, kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati (CIDP) og multifokal motorisk nevropati.

Vi fant sammenlagte effektestimater av høy kvalitet for tre indikasjoner: Kawasaki sykdom hos barn, CIDP og GBS. Hos barn med Kawasaki sykdom ga IVIG + aspirin færre abnormiteter i kransarteriene enn placebo + aspirin på kort sikt (RR 0,74; 95 % KI 0,61-0,90). Flere pasienter med CIDP oppnådde bedring i funksjonshemming med IVIG enn uten behandling (RR 3,17; 95 % KI 1,74-5,75). Hos GBS-pasienter var det ingen forskjell mellom IVIG og plasmaferese i bedring i funksjonshemming. Det var heller ingen forskjell mellom IVIG + aspirin og placebo + aspirin i abnormiteter i kransarteriene hos Kawasaki-pasienter når oppfølgingstiden var mer enn 30 dager. De øvrige effektestimatene var av middels eller lav kvalitet.

KONKLUSJON

Veldokumenterte effekter av immunmodulerende behandling med IVIG er redusert risiko for abnormiteter i kransarteriene de første 30 dagene etter behandling hos barn med Kawasaki sykdom og bedring i funksjonshemming ved CIDP. IVIG og plasmaferese har sammenliknbar effekt ved GBS.

Øvrige effekter av IVIG er mindre godt dokumentert. Det er behov for ytterligere forskning og flere randomiserte kontrollerte studier (RCTer) vedrørende immunmodulerende behandling med IVIG for de fleste av de aktuelle sykdomstilstandene. Det er også behov for oppdatering av flere av de systematiske oversiktene som er inkludert her. I tillegg bør det gjøres en innsats for å oppsummere RCTer av effekter av IVIG ved idiopatisk trombocytopenisk purpura.

Key messages

Immunomodulatory treatments with intravenous immunoglobulin

The objective of this report was to summarise clinically relevant effects of immunomodulatory treatments with intravenous immunoglobulins (IVIG).

We searched systematically for systematic reviews evaluating the effectiveness of IVIG for autoimmune diseases and other conditions causing harmful immunological and inflammatory reactions. The searches were performed in the international databases Cochrane Library and Centre for Review and Dissemination Database. We were interested in systematic reviews that compared IVIG with other interventions, no intervention or placebo. Two reviewers assessed inclusion criteria and methodological quality independently. We also rated our confidence in the effect estimates.

The literature search identified 254 unique references. Of these, 11 systematic reviews met our inclusion criteria. All the included reviews had high methodological quality. They focused on the following indications for IVIG: dermatomyositis/polymyositis, carditis in rheumatic fever, myasthenia gravis, haemolytic disease in neonates, multiple sclerosis, Guillain-Barré syndrome (GBS), Kawasaki disease in children, acute myocarditis, sepsis, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) and multifocal motor neuropathy.

Well documented effects of immunomodulatory treatments with IVIG were reduced risk of coronary artery abnormalities the first 30 days after treatment of children with Kawasaki disease, and improvements in disability in CIDP patients. It was also well documented that IVIG and plasma exchange have equivalent effectiveness for GBS.

There is a need for further research on several of the included indications for IVIG. Further, many of the included systematic reviews need to be updated. It would also be of interest to summarise randomised controlled trials of the effectiveness of IVIG for idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP), for which IVIG is a commonly used intervention.

Executive summary

Immunomodulatory treatments with intravenous immunoglobulin

BACKGROUND

The use of immunomodulatory treatments with intravenous immunoglobulins (IVIG) is increasing in Norwegian hospitals to down regulate harmful immunological and inflammatory responses in autoimmune diseases and other conditions in people with an originally normal immune system. Common indications for IVIG are:

- idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP)
- Guillain-Barré syndrome (GBS)
- Kawasaki disease
- myasthenia gravis (MG)
- multiple sclerosis (MS)
- rheumatoid arthritis
- systemic lupus erythematosus (SLE)
- sepsis
- myocarditis
- dermatomyositis
- chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP)

IVIG is an expensive intervention and its accessibility is limited because it is produced by plasma from blood donors. It is important to know what kind of documentation there is for the effectiveness of IVIG for the various relevant conditions. The objective of this report was to summarise clinically relevant effects of immunomodulatory treatments with IVIG.

METHODS

We searched Cochrane Library and Centre for Review and Dissemination Database for systematic reviews evaluating the effectiveness of IVIG for autoimmune diseases and other conditions causing harmful immunological and inflammatory reactions. We were interested in reviews that compared IVIG with other interventions, no intervention or placebo. Two reviewers assessed inclusion criteria and methodological quality independently. The methodological quality of the reviews was assessed by a standardised checklist for systematic reviews. We also rated our confidence in the effect estimates with the assessment tool GRADE.

RESULTS

The literature search identified 254 unique references. Of these, 11 systematic reviews met our inclusion criteria. All the included reviews had high methodological quality. They focused on the following indications for IVIG:

dermatomyositis/polymyositis, carditis in rheumatic fever, myasthenia gravis, haemolytic disease in neonates, multiple sclerosis, Guillain-Barré syndrome (GBS), Kawasaki disease in children, acute myocarditis, sepsis, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) and multifocal motor neuropathy.

We found high quality pooled effect estimates for three indications: Kawasaki disease in children, CIDP and GBS. A combination of IVIG and aspirin gave fewer children with coronary artery abnormalities after 30 days than placebo and aspirin in Kawasaki disease (RR 0.74; 95 % CI 0.61-0.90). More CIDP patients achieved disability improvements with IVIG than with no intervention (RR 3.17; 95 % CI 1.74-5.75). There was no difference between IVIG and plasma exchange in disability improvements in GBS patients. Also, there was no difference between IVIG + aspirin and placebo + aspirin in coronary artery abnormalities after more than 30 days in Kawasaki disease.

All other effect estimates were of moderate or low quality.

CONCLUSIONS

Well documented effects of immunomodulatory treatments with IVIG are reduced risk of coronary artery abnormalities after 30 days in children with Kawasaki disease, and disability improvements in CIDP patients. IVIG and plasma exchange are equally effective for GBS.

Other effects of IVIG are less well documented. There is a need for further research and more randomised controlled trials (RCTs) on immunomodulatory treatments with IVIG for most of the relevant conditions. There is also a need for updates of the included systematic reviews. Finally, researchers should make an effort to summarise RCTs of the effectiveness of IVIG for ITP.

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services summarizes and disseminates evidence concerning the effect of treatments, methods, and interventions in health services, in addition to monitoring health service quality. Our goal is to support good decision making in order to provide patients in Norway with the best possible care. The Centre is organized under The Norwegian Directorate of Health, but is scientifically and professionally independent. The Centre has no authority to develop health policy or responsibility to implement policies.

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services
PB 7004 St. Olavs plass
N-0130 Oslo, Norway
Telephone: +47 23 25 50 00
E-mail: post@kunnskapssenteret.no
Full report (pdf): www.kunnskapssenteret.no

Innhold

FORORD	9
PROBLEMSTILLING	10
BEGREPSFORKLARINGER OG FORKORTELSER	11
INNLEDNING	13
METODE	15
Litteratursøk	15
Inklusjonskriterier	15
Artikkelutvelgelse	16
Metodevurdering	16
Dataauthenting	16
Effektestimater	16
Gradering	16
Fagfellevurdering	17
RESULTATER	18
Kunnskapsgrunnlaget	18
Dermatomyositt og polymyositt	21
Revmatisk feber og relatert hjertesykdom	21
Myasthenia gravis	21
Hemolytisk sykdom hos nyfødte	22
Multipel sklerose	23
Guillain-Barré syndrom	24
Kawasaki sykdom	26
Akutt myokarditt	27
Sepsis	28
Kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati	29
Multifokal motorneuropati	30
Oppsummering: graderte effektestimater med tolkninger for hovedutfall	32
DISKUSJON	34
KONKLUSJON	36
Behov for videre forskning	36

VEDLEGG 1	42
Sjekkliste for systematiske oversikter	42
VEDLEGG 2	43
Standardtolkninger av effektestimater og graderingskvalitet	43
VEDLEGG 3	44
GRADE-tabeller	44
REFERANSER	38

Forord

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fikk 4.12.2006 en forespørsel fra Helsedirektoratets Divisjon for spesialisthelsetjeneste om å levere et kunnskapsgrunnlag for bruk av immunmodulerende behandling med intravenøst immunglobulin (IVIG). Grunnlaget for forespørselen var en sterk vekst i forbruket av IVIG, som er dyrt å produsere. Bestiller var særlig interessert i hvilke sykdommer IVIG har dokumentert effekt på og for hvilke sykdommer dokumentasjonen er mangelfull.

Kunnskapssenteret valgte å besvare forespørselen med en oppsummering av resultater fra systematiske oversikter. Vi valgte videre å avgrense oppsummeringen til å omfatte bruk av IVIG for å nedregulere skadelige immunologiske og inflammatoriske reaksjoner ved autoimmune sykdommer og andre tilstander hos personer som i utgangspunktet har et normalt immunforsvar. Det er denne typen indikasjoner den økte bruken av IVIG først og fremst gjelder.

Prosjektgruppa har bestått av:

- Hege Kornør (HK, prosjektleder)
- Marianne Klemp Gjertsen (MKG, prosjektansvarlig)
- Karianne Thune Hammerstrøm (KTH, bibliotekar)
- Kjetil Gundro Brurberg (KGB, prosjektmedarbeider)

Stig S. Frøland (SSF) ved Medisinsk avdeling, Rikshospitalet HF, har bidratt med ekstern fagfelle vurdering av prosjektplanen og rapporten, samt faglig veiledning i løpet av prosessen. Han har dessuten bidratt med tekst i rapporten. Gro Jamtvedt ved Kunnskapssenteret har bidratt med intern fagfelle vurdering.

Gro Jamtvedt
Avdelingsdirektør

Marianne Klemp Gjertsen
Forskningsleder
(Prosjektansvarlig)

Hege Kornør
Forsker
(Prosjektleder)

Problemstilling

Hovedmålet for prosjektet var å oppsummere klinisk relevante effekter av immunmodulerende behandling med intravenøst immunglobulin. Fokuset for oppsummeringen var å identifisere indikasjoner hvor behandlingen har dokumentert effekt og indikasjoner hvor dokumentasjonen på effekt er mangelfull.

Begrepsforklaringer og forkortelser

Begrep	Forkortelse	Forklaring
Dermatomyositt		Alvorlig bindevevssykdom med betennelse i muskler og hud.
Guillain-Barré syndrom	GBS	Sykdom hvor kroppens immunsystem angriper det perifere nervesystem.
Hemolytisk sykdom		Sykdom som skyldes ødeleggelse av de røde blodlegemenes membran med utsivning av hemoglobin (hemolyse) som resultat av immunologisk reaksjon.
Idiopatisk trombocytopenisk purpura	ITP	Blodsykdom hvor blodet ikke koagulerer normalt på grunn av lavt antall blodplater som følge av immunologisk reaksjon.
Intravenøst immunglobulin	IVIG	Blodprodukt som administreres intravenøst. Inneholder antistoffer fra plasma fra et stort antall blodgivere.
Kawasakis sykdom		Betennelse i blodåreveggen som rammer hud, slimhinner, lymfeknuter, blodkar og hjertet.
Konfidensintervall	KI	Feilmarginen rundt et resultat som uttrykker usikkerhet pga av tilfeldige variasjoner. Med en viss sikkerhet (ofte 95 %) rommer intervallet den sanne verdi i populasjon.
Kronisk inflammatorisk demyeliniserende polynevropati	CIDP	Inflammatorisk sykdom i det perifere nervesystem hvor det fettrike isoleringslaget rundt nerverådene brytes ned, og funksjonen nedsettes i flere nerver.
Kvasi-randomisert forsøk		RCT med alternerende eller annen systematisk allokering.
Multifokal motorisk nevropati	MMN	Fremadskridende muskelsykdom som kjennetegnes av muskelsvakhet i hendene, og med ulike muskler involvert på hver side av kroppen.
Multippel sklerose	MS	Nevrologisk sykdom som rammer sentralnervesystemet.
Myasthenia gravis	MG	Alvorlig autoimmun muskelsykdom med antistoffdannelse mot muskelendeplatenes nikotinerge acetylcholinreseptorer i den postsynaptiske delen av den nevrologiske synapse.
Myokarditt		Hjertemuskelbetennelse.
Polymyositt		Inflammatorisk muskelsykdom beslektet med dermatomyositt.
Polyvalent/polyklonalt		I forbindelse med IVIG: Immunglobulin produsert av plasma fra flere tusen mennesker.
Randomiserte kontrollerte forsøk	RCT	Studiedesign hvor deltakerne er randomisert (tilfeldig fordelt) til intervensjons- og kontrollgruppe. Resultatene blir vurdert ved å sammenlikne utfall i intervensjonsgruppen og kontrollgruppen.

Relativ risiko	RR	Sannsynligheten for at et utfall (f.eks. død) skjer i en intervensjonsgruppe dividert med sannsynligheten for det samme utfallet i en kontrollgruppe.
Revmatoid artritt		Revmatisk sykdom som gir betennelsesaktig tilstand i ledd. Også kjent som leddgikt.
Sepsis		Alvorlig infeksjonssykdom med spredning av mikrober gjennom blodet. Også kjent som blodforgiftning.
Standardisert gjennomsnittsdifferanse	SMD	Effektestimater som uttrykker gjennomsnittsforskjellen mellom gjennomsnittsverdiene for intervensjons- og kontrollgrupper i en metaanalyse når studiene bruker forskjellige målemetoder for utfallet.
Statistisk heterogenitet	I^2	Mål på forskjeller mellom studier i effektestimater.
Systemisk lupus erythematosus	SLE	Kronisk autoimmun systemisk sykdom som kan ramme nesten alle kroppens organer.
Vektet gjennomsnittsdifferanse	WMD	Effektestimater som uttrykker gjennomsnittsforskjellen mellom gjennomsnittsverdiene for intervensjons- og kontrollgrupper, vektet med hensyn på variasjon og utvalgsstørrelse. Brukes når studiene i en metaanalyse bruker samme målemetode for utfallet, eller når det bare er én studie som rapporterer utfallet.

Innledning

Immunsvaret hos mennesket består av det native og det ervervede svaret. Hovedaktørene ved det ervervede immunsvaret er de hvite blodcellene (leukocytterne). Av disse finnes to hovedtyper, T- og B-cellene. T-cellene er ansvarlige for det cellulære forsvaret som utføres av CD4- og CD8-positive T-celler og virker bl.a. mot virus og en del spesielle bakterier. B-cellene er ansvarlige for det humorale immunforsvaret gjennom produksjon av antistoffer som er immunglobulinmolekyler, og virker spesielt på bakterier.

Mennesker med visse primære immunsviktilstander har en manglende evne til å produsere immunglobuliner og er blant annet utsatt for alvorlige bakterieinfeksjoner. Immunglobulin kan framstilles av plasma fra friske mennesker. Immunsvikt med mangel på immunglobuliner kan substitusjonsbehandles ved tilførsel av slikt immunglobulin i subkutane eller intravenøse injeksjoner. Immunforsvaret vil da få hjelp til beskyttelse mot infeksjoner.

Foruten substitusjonsbehandling av primære immunsviktilstander kan immunglobulin gis intravenøst som immunmodulerende behandling for å nedregulere skadelige immunologiske og inflammatoriske reaksjoner ved autoimmune sykdommer og andre tilstander med skadelige immunreaksjoner hos personer som i utgangspunktet har et normalt immunforsvar. I Felleskatalogen er den autoimmune sykdommen idiopatisk trombocytopenisk purpura (ITP) den eneste godkjente indikasjonen for immunmodulerende behandling med intravenøst immunglobulin (IVIG). Følgende indikasjoner er eksempler på øvrige bruksområder for IVIG ved norske sykehus:

- Guillain-Barrés syndrom (GBS)
- Kawasaki sykdom
- myasthenia gravis (MG)
- multippel sklerose (MS)
- revmatoid artritt
- systemisk lupus erythematosus
- sepsis
- myokarditt
- dermatomyositt
- kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati (CIDP)

Til immunmodulerende behandling av denne type sykdommer er det vanligst å bruke polyvalent/polyklonalt immunglobulin, som framstilles av plasma fra flere tusen personer for å oppnå en stor variasjon av antistoffer.

Bruken av IVIG har økt betraktelig ved norske sykehus de siste årene. I følge legemiddelfirmaet Octapharma, som har 99 % markedsandel på immunglobulin i Norge, ble det omsatt 128 488 gram immunglobulin i 2006 og 145 430 gram i 2007. Helsedirektoratet frykter at hvis økningen i forbruket opprettholdes, kan det norske immunglobulinlageret tømmes. Oppdragsgiver antar videre at ”forbruket er uberettiget høyt og motepreget, med svake og kanskje ikke kunnskapsbaserte indikasjoner”. IVIG er dessuten en kostbar behandling. For eksempel vil det koste ca kr 71 000 å behandle en ITP-pasient på 70 kilo. Kostnadsberegningen er basert på bruk av 2 g immunglobulin (Octagam) per kg kroppsvekt.

Det er viktig å identifisere de sykdomstilstander hvor IVIG har sikker effekt, slik at helsemyndigheter og helseforetak kan gjøre kunnskapsbaserte prioriteringer for bruk av IVIG.

Metode

LITTERATURSØK

KTH planla og utførte systematiske litteratursøk i følgende databaser og med følgende søkestrategi:

Cochrane Library (Wiley) Issue 4, 2007

- #1 [MeSH descriptor Immunoglobulins, Intravenous explode all trees](#)
- #2 [\(intraven* or infus*\) and \(immunoglobulin* or immun* globulin*\)](#)
- #3 [ivig*](#)
- #4 [\(#1 OR #2 OR #3\)](#)

Centre for Review and Dissemination (CRD) Databases 17. januar 2008

- # 1 [MeSH Immunoglobulins, Intravenous EXPLODE 1 2 3 4](#)
- # 2 [\(intraven* OR infus*\) AND \(immunoglobulin* OR immun* AND globulin*\)](#)
- # 3 [ivig*](#)
- # 4 [#1 or #2 or #3](#)

INKLUSJONSKRITERIER

- Studiedesign:** systematisk oversikt (med eksplisitt søkestrategi, inklusjons- og eksklusjonskriterier, og framgangsmåte for vurdering av metodisk kvalitet)
- Populasjon:** barn og voksne som i utgangspunktet har et normalt immunforsvar, men som lider av en autoimmun sykdom eller annen tilstand som gir skadelige immunologiske reaksjoner
- Intervensjon:** immunmodulerende behandling med intravenøst polyvalent/polyklonalt immunoglobulin
- Sammenlikning:** ingen behandling, placebo eller alternativ behandling
- Utfall:** alle rapporterte

Av hensyn til prosjektets framdrift og tidsplan var det også et kriterium at oversiktsartikkelen skulle foreligge i fulltekst innen ti dager etter bestillingstidspunktet for å bli vurdert. I de tilfeller hvor to eller flere oversikter overlappet hverandre valgte vi den som var mest oppdatert og av høyest metodisk kvalitet.

ARTIKKELUTVELGELSE

HK og MKG gikk gjennom sammendragene til alle identifiserte systematiske oversikter, uavhengig av hverandre, etter at eventuelle dubletter var fjernet. Ved uenighet om en oversikts relevans trakk vi SSF inn for å avgjøre spørsmålet. Alle relevante oversikter ble bestilt inn i fulltekst, og prosessen over ble gjentatt for fulltekstrapportene.

METODEVURDERING

HK og KTH vurderte uavhengig av hverandre den metodiske kvaliteten til alle inkluderte oversikter ved hjelp av Kunnskapssenterets sjekklister for systematiske oversikter (vedlegg 1). Vi vurderte kvaliteten som høy, middels eller lav. Ved uenighet om kvalitetsvurderinger ble MKG konsultert for å avgjøre spørsmålet.

DATAAUTHENTING

For hver oversikt beskrev HK de inkluderte enkeltstudienes studiedesign, populasjon, sammenlikningsbetingelser, utfall og hovedresultater både i tabellform og i tekst. MKG gikk gjennom beskrivelsene for å sikre at all relevant informasjon er kommet med.

EFFEKTESTIMATER

Vi rapporterte dikotome utfall med effektestimater relativ risiko (RR). Hvis en systematisk oversikt hadde brukt noe annet enn RR for dikotome utfall som effektestimater regnet vi det om til RR. Kontinuerlige utfall rapporterte vi som vektet gjennomsnittsdifferanse (WMD) der identiske måleinstrumenter var benyttet, og som standardisert gjennomsnittsdifferanse (SMD) der forskjellige måleinstrumenter var benyttet. Vi rapporterte også 95 % konfidensintervall (KI) for alle effektestimater. Effektestimaterne ble lagt sammen ved hjelp av metaanalyser hvor flere studier hadde undersøkt samme problemstilling.

GRADERING

KGB og HK vurderte i hvilken grad man kan stole på effektestimaterne for hovedutfallene ved hjelp av verktøyet GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org/>). Påliteligheten til effektestimaterne ble kategorisert som høy kvalitet, middels kvalitet, lav kvalitet eller svært lav kvalitet (tabell 1).

Tabell 1. GRADE-kategorier for påliteligheten til effektestimater

Graderingskvalitet	Betydning
Høy	Videre forskning vil neppe endre vår tillit til effektestimater
Middels	Det er sannsynlig at videre forskning vil påvirke vår tillit til effektestimater i betydelig grad, og kan endre det.

Lav	Det er svært sannsynlig at videre forskning vil påvirke vår tillit til effektestimater i betydelig grad, og kan endre det.
Svært lav	Ethvert effektestimater er svært usikkert.

Vedlegg 2 viser en oversikt over standardtolkninger av effektestimater og graderingskvalitet. Resultatene av graderingen med detaljerte beskrivelser av prosessen er satt opp i egne tabeller i vedlegg 3.

FAGFELLEVRURDERING

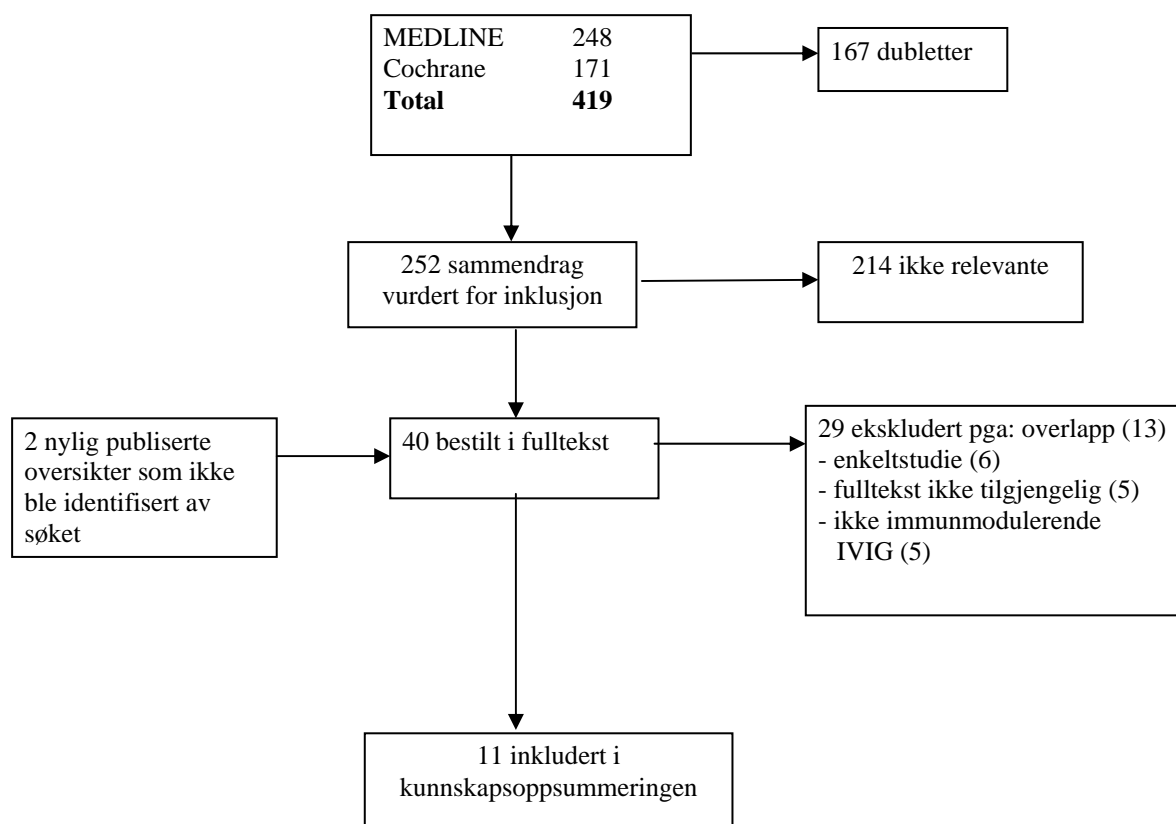
Stig S. Frøland ved Medisinsk avdeling, Rikshospitalet, var ekstern fagfellevurderer. Han vurderte det faglige innholdet i prosjektplanen og rapportutkastet. I tillegg var Gro Jamtvedt intern fagfellevurderer. Hun har kommentert det metodiske innholdet i rapportutkastet. Begge har dessuten kommentert rapportens språk og struktur.

Resultater

KUNNSKAPSGRUNNLAGET

Søket etter systematiske oversikter ga 419 treff, som ble til 252 treff etter at dubletter var fjernet (figur 1). I tillegg gjorde SF oss oppmerksom på to systematiske oversikter som var publisert så sent at de ikke var registrert i databasene ennå da vi gjorde søket (1;2). Vi gikk gjennom sammendragene til de til sammen 254 referansene og fant 40 sammendrag som virket så relevante at vi bestilte oversiktene i fulltekst. Fulltekst var ikke tilgjengelig for fem av oversiktene (3-7), seks artikler viste seg å være enkeltstudier (8-13) og fem oversikter brukte ikke IVIG som immunmodulerende behandling (14-18). Vi ekskluderte også 13 overlappende oversikter som var mindre oppdatert enn de oversiktene vi valgte å inkludere (2;19-30). Den endelige kunnskapsoppsummeringen inkluderte 11 systematiske oversikter.

Figur 1 Flytskjema over inklusjonsprosessen



Samtlige 11 oversikter var av høy metodisk kvalitet og siste søkedato varierte fra november 2000 til august 2007 (tabell 2). Oversiktene dekket et bredt spekter av indikasjoner for IVIG:

- dermatomyositt og polymyositt
- revmatisk feber og relatert hjertesykdom
- myasthenia gravis
- hemolytisk sykdom hos nyfødte
- multippel sklerose
- Guillain-Barrés syndrom
- Kawasaki sykdom
- myokarditt
- sepsis
- multifokal motorisk nevropati
- kronisk demyeliniserende polynevropati (CIDP)

Oversiktene inkluderte kun randomiserte eller kvasi-randomiserte kontrollerte forsøk (RCTer). Med en så bred sammensetning av indikasjoner var variasjonen i utfall tilsvarende stor.

Tabell 2 Inkluderte systematiske oversikter

Oversikt	Siste søkedato	Antall inkluderte RCTer ¹	Indikasjon	Sammenlikninger	Hovedutfall
Choy 2005 (31)	November 2003	1	Dermatomyositt og polymyositt	Alle typer immunsuppressiv eller immunmodulerende behandling vs andre medikamenter, ingen behandling eller placebo	Muskelstyrke etter minst 6 md
Cilliers 2003 (32)	Juni 2007	1	Revmatisk feber og relatert hjertesykdom	Aspirin eller steroider vs andre antiinflammatoriske medikamenter eller placebo, andre antiinflammatoriske medikamenter vs placebo, antiinflammatoriske medikamenter vs ingen behandling	Utvikling av klaffeskader, forverring av klaffeskader
Gajdos 2006 (33)	Mars 2005	5	Myasthenia gravis	IVIg vs placebo, ingen behandling eller plasmaferese	Ved utbrudd: endring i styrke-/utmattelsesmål etter 7-15 dager, ved kronisk sykdom: bedring i funksjon etter minst 6 md
Gottstein 2003 (34)	November 2000	4	Hemolytisk sykdom hos nyfødte	IVIg+fototerapi vs kun fototerapi	Blodoverføring
Gray 2003 (35)	Januar 2003	2	Multipel sklerose	IVIg vs placebo	Forverring, tilbakefall, fravær av tilbakefall ved behandlingsslutt
Hughes 2006 (36)	Mars 2007	11	Guillain-Barrés syndrom	IVIg vs placebo, ingen behandling, plasmaferese eller annen immunmodulerende behandling	Bedring i grad av funksjonshemming 4 uker etter randomisering
Kreymann 2007 (1)	August 2007	27	Sepsis og septisk sjokk	IVIg vs ingen eller annen behandling	Død
Oates-Whitehead 2003 (37)	April 2003	16	Kawasakis sykdom hos barn	IVIg vs placebo eller ingen behandling, forskjellige doser, IVIg + aspirin vs kun aspirin, enkelt- vs multiple dose(r), forskjellige IVIg-typer	Død, abnormiteter i kransarteriene, abnormiteter i hjertemuskelfunksjonen
Robinson 2005 (38)	2003	1	Akutt myokarditt (hjertemuskelbetennelse)	IVIg vs placebo eller ingen behandling	Overlevelse uten transplantasjon
van Schaik 2002 (39)	Mai 2005	6	Kronisk inflammatorisk demyeliniserende polynevropati	IVIg vs placebo, plasmaferese eller kortikosteroider	Betydelig bedring i funksjonshemming innen 1 md
van Schaik 2005 (40)	Mars 2007	4	Multifokal motorisk nevropati	IVIg vs placebo eller annen behandling	Betydelig bedring i funksjonshemming 2-4 uker etter behandling

¹ I oversikter som inkluderte flere intervensjoner enn IVIg oppgis kun antallet inkluderte IVIg-studier

DERMATOMYOSITT OG POLYMYOSITT

Choy og kollegers Cochrane-oversikt hadde som mål å identifisere randomiserte og kvasi-randomiserte kontrollerte forsøk som undersøkte effekter av alle typer immunsuppressiv eller immunmodulerende behandling, inkludert IVIG, ved dermatomyositt og ved polymyositt (31). Kontrollbetingelser kunne være annen behandling, ingen behandling eller placebo. Studiedeltakerne skulle ha mulig eller påvist dermatomyositt og polymyositt som definert av Bohan og Peters kriterier (41;42) eller Dalakas' kriterier (43). Hovedutfallet for oversikten var muskelstyrke etter minst seks måneder, og sekundærutfallene var endring i funksjon og funksjonshemming, tilbakefall, tilfriskning, kumulativ kortikosteroiddose etter minst seks måneder og alvorlige skadevirkninger. Kun én av seks inkluderte RCTer hadde IVIG som intervensjon.

Den eneste inkluderte IVIG-studien omfattet 15 pasienter med dermatomyositt, hvorav åtte ble randomisert til IVIG og sju til placebo. Muskelstyrke ble målt etter bare tre måneder med Medical Research Councils test (MRC-skalaen). IVIG-gruppa hadde større muskelstyrke enn placebogruppa (WMD 9,50; 95 % KI 4,33 – 14,67). Vi kunne ikke gradere effektestimater fordi oversikten ikke rapporterte gjennomsnittskårer med standardavvik for hver av gruppene. Oversikten rapporterte ellers ingen relevante utfall.

REVMATISK FEBER OG RELATERT HJERTESYKDOM

Cilliers og kolleger søkte i juni 2007 etter RCTer som undersøkte effekter av antiinflammatoriske medikamenter, deriblant IVIG (32). Studiedeltakerne skulle ha første eller ny episode av revmatisk feber, basert på Jones-kriteriene (44). Den relaterte hjertesykdommen skulle være en eller flere av følgende: mitral/aortisk regurgitasjon, perikarditt eller hjertesvikt. Oversiktens hovedutfall var nydannede klaffeskader eller forverrede klaffeskader, avhengig av hvorvidt pasienten hadde normale klaffer fra før. Sekundærutfallene var reduksjon i innleggelsestid og i senkningsreaksjon og/eller C-reaktivt protein.

Oversikten inkluderte åtte RCTer, hvorav én undersøkte effekten av IVIG sammenliknet med placebo (n=61). Den relative risikoen for å forebygge hjertesykdom var ikke signifikant (RR 0,87 95 % KI 0,55 – 1,39). Graderingen av effektestimater viste en middels kvalitet: det er mulig at omtrent like mange pasienter vil få hjertesykdom om de får IVIG eller ikke (se forøvrig avsnittet om gradering, side 31 - 33, og vedlegg 2 og 3). IVIG inngikk ikke i noen av de øvrige inkluderte studiene i oversikten.

MYASTHENIA GRAVIS

Gajdos og kollegers Cochrane-oversikt med litteratursøk fra mars 2005 hadde som mål å identifisere RCTer og kvasirandomiserte studier som undersøkte effekten av IVIG sammenliknet med plasmaferese, annen behandling eller placebo hos personer med myasthenia gravis (MG) (33). Oversikten skilte mellom to pasientkategorier:

1. alvorlige akutte utbrudd av generalisert MG (med vondt for å svelge, behov for assistert ventilering og/eller stor grad av bevegelseshemming)

2. alvorlig, men stabil kronisk generalisert MG under behandling av andre grunner enn utbrudd.

Hovedutfallet for pasienter med utbrudd var endring i en sammenlagt styrke-/utmattelsesskåre målt før behandlingsstart og etter 7-15 dager. For kronisk MG var hovedutfallet minst én grads bedring på en funksjonsskåre målt før behandlingsstart og etter minst seks måneder. Sekundære utfall var bedring i funksjonsskåre, avvenning fra ventilering og reduksjon i konsentrasjonen av antistoffene anti-AChR hos utbruddspasientene, og remisjon, utsatt tilbakefall, behandlingsrelaterte skadevirkninger og behandlingsavbrudd grunnet skadevirkninger hos pasientene med kronisk MG. Cochrane-oversikten inkluderte fem RCTer; tre fokuserte på pasienter med akutt MG-utbrudd og to på pasienter med stabil MG.

Pasienter med akutt utbrudd av myasthenia gravis

Den ene RCTen undersøkte effekten av IVIG sammenliknet med plasmaferese (n=87), den andre RCTen brukte metylprednisolon som sammenlikning (n=33) og i den siste RCTen fikk den ene gruppa immunglobulin 1 g/kg og den andre 2 g/kg (n=173). Ingen av studiene viste statistisk signifikante forskjeller mellom gruppene for noen utfall. Graderingen av effektestimater viste en middels kvalitet: det er mulig at endringen i styrke-/utmattelsesskåre vil være omrent like stor om pasientene får IVIG eller plasmaferese, IVIG eller metylprednisolon, og om de får 1 g/kg eller 2 g/kg (se forøvrig avsnittet om gradering, side 31 - 33, og vedlegg 2 og 3).

Pasienter med stabil myasthenia gravis

De to studiene med kroniske MG-pasienter sammenliknet IVIG med henholdsvis plasmaferese (n=12) og placebo (n=15). Ingen av studiene rapporterte oversiktens hovedutfall (minst én grads bedring på en funksjonsskåre målt før behandlingsstart og etter minst seks måneder). De rapporterte imidlertid gjennomsnittlig endring i pasientenes Quantified Myasthenia Gravis Score (QMGS), men fant ingen statistisk signifikante forskjeller mellom gruppene.

HEMOLYTISK SYKDOM HOS NYFØDTE

Hensikten med den systematiske oversikten til Gottstein og Cooke var å undersøke effekten av høydose-IVIG (ikke definert) hos nyfødte med påvist hemolytisk sykdom som følge av Rh- og/eller ABO-inkompatibilitet (34). Forfatterne søkte i november 2003 etter RCTer som rapporterte minst ett av følgende utfall: antall blodutskiftingstransfusjoner, lengde på fototerapi, eller sykehusoppholdets lengde. Studiene skulle sammenlikne IVIG + fototerapi med kun fototerapi for å bli inkludert. Oversikten inkluderte fire RCTer med til sammen 226 spedbarn. IVIG-doseringen varierte: 1 g/kg over 4 timer, 0,5 g/kg, 0,5 g/kg over 2 timer og 0,8 g/kg/dag over tre dager. IVIG ble gitt så snart som mulig etter at diagnosen hemolytisk sykdom var satt og randomiseringen gjennomført.

Blodutskiftingstransfusjoner

En metaanalyse av tre studier viste at andelen spedbarn som fikk blodutskifting var betydelig mindre i IVIG-gruppene enn i kontrollgruppene: 14 av 96 (15 %) versus 48 av 93 (52 %) (tabell 3). Graderingen av effektestimater viste en middels kvalitet:

IVIG og fototerapi gir trolig færre blodutskiftinger enn fototerapi alene (se forøvrig avsnittet om gradering, side 31 - 33, og vedlegg 2 og 3).

Effektestimater endret seg ikke da oversiktsforfatterne gjorde en subgruppeanalyse uten den ene studien som ikke inkluderte barn med Rh-sykdom. Det var også færre barn i IVIG-gruppene enn i kontrollgruppene som fikk flere enn én blodutskifting.

Behandlingsvarighet

IVIG-pasientene hadde færre dagers sykehusopphold enn kontrollpasientene (tabell 3). De to studiene som rapporterte om sykehusoppholdets varighet hadde gjennomsnittsforskjeller på henholdsvis 0,98 og 6 dager. IVIG-pasientene fikk også færre dager med fototerapi enn kontrollpasientene, med en gjennomsnittsforskjell på 0,93 dager i den ene studien og ingen forskjell i den andre.

Tabell 3. Metaanalyser av IVIG + fototerapi sammenliknet med kun fototerapi hos nyfødte med hemolytisk sykdom

Utfall	Antall studier	Antall randomisert	Effekstørrelse (95 %KI)
Andel som fikk blodutskifting	3	189	RR 0,28 (0,17 – 0,47)
Andel som fikk flere blodutskiftinger	3	189	RR 0,22 (0,08 – 0,61)
Dager på sykehus	2	153	WMD -1,06 (-1,65 – -0,46)
Dager med fototerapi	2	153	WMD -0,87 (-1,37 – -0,37)

MULTIPPEL SKLEROSE

Cochrane-oversikten til Gray og kolleger hadde et litteratursøk datert januar 2003 (35). Forfatterens mål med oversikten var å identifisere RCTer som undersøkte effekten av IVIG sammenliknet med placebo og hvor behandlingsmålet var sekundær forebygging av nye tilbakefall og forverret sykdomstilstand. Hovedutfallene var forverring av sykdomstilstanden målt med the Expanded Disability Status Scale over minst tre måneder, antall tilbakefall per år i hver behandlingsarm og andel pasienter uten tilbakefall ved behandlingsperiodens slutt. Blant de øvrige utfallene var tid til forverring og tilbakefall, antall nye eller forstørrede hjernelesjoner og bivirkninger. Oversikten inkluderte to studier som omfattet til sammen 75 MS-pasienter.

Ingen av de to inkluderte studiene rapporterte forverring som definert av oversiktsforfatterne. Begge studiene rapporterte statistisk signifikante reduksjoner i tilbakefall i IVIG-gruppene (0,52 og 0,59 tilbakefall per år) sammenliknet med kontrollgruppene (1,26 og 1,61 tilbakefall per år). Det tok lenger tid til første tilbakefall i IVIG-gruppene (gjennomsnitt 237 og median 233 dager) enn i placebogruppene (gjennomsnitt 151 og median 82 dager). Pasientene tålte IVIG godt, med en 5 % risiko for bivirkninger. Øvrige utfall var ikke rapportert. Oversiktsforfatterne kunne ikke slå sammen tallene fra de to studiene i metaanalyser fordi standardavvik ikke var rapportert. Av samme grunn lot det seg heller ikke gjøre å gradere effektestimaterne.

GUILLAIN-BARRÉS SYNDROM

Det oppdaterte litteratursøket i Hughes og kollegers Cochrane-oversikt var fra mars 2007 (36). Målet med oversikten var å identifisere RCTer hvor IVIG var sammenliknet med ingen behandling, placebo, plasmaferese eller andre immunmodulerende behandlinger for Guillain-Barrés syndrom (GBS) hos barn og voksne. Hovedutfallet var bedring i grad av funksjonshemming etter fire uker, målt på Hughes' skala (tabell 4) (45).

Tabell 4. Hughes' skala for grad av funksjonshemming (45)

0	Frisk
1	Mindre symptomer eller tegn på nevropati, men i stand til manuelt arbeid
2	I stand til å gå med støtte av en stokk, men ikke til manuelt arbeid
3	I stand til å gå ved hjelp av stokk, hjelpemiddel eller støtte
4	Kan kun ligge eller sitte
5	Avhengig av assistert ventilering
6	Død

Sekundærutfallene var tid til gjenvinning av evnen til å gå med og uten hjelp, tid til ventilering kunne avsluttes, dødelighet, død eller funksjonshemming etter 12 måneder, behandlingsrelaterte svingninger i bedring og skadevirkninger.

IVIG sammenliknet med placebo eller ingen behandling

Ingen av de inkluderte studiene brukte placebo som sammenlikning. Tre RCTer sammenliknet IVIG med ingen behandling eller støttebehandling. De tre studiene inkluderte til sammen 93 barn med Guillain-Barrés syndrom (GBS). Det var kun én av disse studiene som rapporterte et relevant utfall: IVIG-pasientene (n=14) hadde større reduksjon i funksjonshemming etter fire uker enn kontrollgruppa (n=7) (WMD -1,42; 95 % KI -2,57 - -0,27). Graderingen av effektestimater viste en middels kvalitet: IVIG gir muligens større reduksjon i funksjonshemming etter fire uker enn ingen behandling (se forøvrig avsnittet om gradering, side 31 - 33, og vedlegg 2 og 3).

IVIG sammenliknet med plasmaferese

Oversikten inkluderte seks RCTer som sammenliknet IVIG med plasmaferese hos totalt 689 pasienter med GBS.

Metaanalysene viste ingen forskjell mellom IVIG og plasmaferese i endring i grad av funksjonshemming fire uker etter randomisering (tabell 5). Graderingen av effektestimater viste en høy kvalitet: IVIG gir omtrent lik reduksjon som plasmaferese i funksjonshemming etter fire uker (se forøvrig avsnittet om gradering, side 31 - 33, og vedlegg 2 og 3).

Behandlingen ble avbrutt for færre IVIG-pasienter enn plasmaferesepasienter (tabell 5). Det var ingen forskjell mellom IVIG og plasmaferese i effekt på de øvrige sekundærutfallene.

Tabell 5. Metaanalyser av IVIG sammenliknet med plasmaferese for GBS

Utfall	Antall studier	Antall randomisert	Effektstørrelse (95 % KI)
Endring i funksjonshemmingsskåre 4 uker etter randomisering	5	536	WMD -0,02 (-0,25 – 0,20)
Antall døde ved 3-12 måneders oppfølging	6	582	RR 0,78 (0,31 – 1,95)
Tilbakefall eller behandlingsrelatert forverring	2	445	RR 0,89 (0,42 – 1,89)
Antall pasienter med behandlingsrelaterte skadevirkninger	3	347	RR 0,84 (0,54 – 1,30)
Antall pasienter hvor behandling ble avbrutt	4	495	RR 0,14 (0,05 – 0,36)
Antall pasienter med min. 1 poengs forbedring på funksjonshemmingsskala etter 4 uker	5	526	RR 1,09 (0,94 – 1,27)

IVIG + plasmaferese sammenliknet med kun plasmaferese

Kun én av de inkluderte RCTene undersøkte effekten av IVIG + plasmaferese (n=128) sammenliknet med kun plasmaferese (n=121). Det var ingen signifikante forskjeller mellom gruppene for noen av utfallene. Graderingen av effektestimater for hovedutfallet viste en middels kvalitet: IVIG og plasmaferese gir omtrent lik reduksjon i funksjonshemming etter fire uker som plasmaferese alene (se forøvrig avsnittet om gradering, side 31 - 33, og vedlegg 2 og 3).

IVIG sammenliknet med immunabsorpsjon

Én RCT sammenliknet IVIG (n=24) med immunabsorpsjon (n=13). Fire uker etter randomisering var det større bedring i funksjonshemmingsskåren i IVIG-gruppa (1,6) enn blant dem som fikk immunabsorpsjon (0,5) (WMD 1,10; 95 % KI 0,36 – 1,84). Graderingen av effektestimater viste en middels kvalitet: det er mulig at IVIG gir omtrent lik reduksjon i funksjonshemming etter fire uker som immunabsorpsjon (se forøvrig avsnittet om gradering, side 31 - 33, og vedlegg 2 og 3).

Ingen av pasientene i studien døde, og det var ingen forskjell mellom gruppene i grad av funksjonshemming etter 12 måneder.

IVIG + immunabsorpsjon sammenliknet med kun immunabsorpsjon

Én RCT sammenliknet IVIG (n=25) med immunabsorpsjon (n=23). Det var ingen signifikante forskjeller mellom gruppene for noen av utfallene. Graderingen av effektestimater for hovedutfallet viste en lav kvalitet: det er mulig at IVIG og immunabsorpsjon gir omtrent lik reduksjon i funksjonshemming etter fire uker som immunabsorpsjon alene (se forøvrig avsnittet om gradering, side 31 - 33, og vedlegg 2 og 3).

Forskjellige IVIG-doser

To studier sammenliknet forskjellige immunoglobulindoser hos GBS-pasienter. I den ene studien fikk voksne deltakere 0,4 g/kg i tre dager (n=18) eller seks dager (n=21).

Det var ingen signifikante forskjeller mellom gruppene i utfall. I den andre studien ble 51 barn randomisert til 1 g/kg i to dager eller 0,4 g/kg i fem dager. Det var ingen signifikante forskjeller mellom gruppene for noen av utfallene. Graderingen av effektestimater for hovedutfallet viste en middels kvalitet: 1 g/kg i to dager gir omtrent lik reduksjon i funksjonshemming etter fire uker som 0,4 g/kg i fem dager (se forøvrig avsnittet om gradering, side 31 - 33, og vedlegg 2 og 3).

KAWASAKIS SYKDOM

Oates-Whitehead og kollegers Cochrane-oversikt var basert på et systematisk litteratursøk fra 2003 (37). Populasjonen var barn i alderen 0-18 år med Kawasaki sykdom. Hovedutfall var død, abnormiteter i kransarteriene (utvidelser og aneurismer) og abnormiteter i hjertemuskelfunksjonen. Sekundære utfall var febervarighet, skadevirkninger og innleggelsestid. Oversikten inkluderte 16 RCTer med til sammen 3315 barn. Ingen av studiene hadde abnormiteter i hjertemuskelfunksjon og innleggelsestid som utfall. Ingen av studiene viste gruppeforskjeller i skadevirkninger, og forskjellige IVIG-preparater hadde ingen effekt på utfallene. Én studie rapporterte ett dødsfall hos et barn som fikk IVIG.

IVIG + aspirin sammenliknet med placebo + aspirin

Elleve av de inkluderte RCTene sammenliknet IVIG med placebo. Alle pasientene fikk aspirin (acetylsalisylsyre) i tillegg til IVIG eller placebo.

Abnormiteter i kransarteriene

Barn som fikk IVIG hadde lavere risiko for nye abnormiteter i kransarteriene etter 0-30 dager enn barn i placebogruppen (tabell 6). Det var ingen forskjell mellom gruppene etter 31-60 dager og etter 180 dager. Graderingen av effektestimater viste en høy kvalitet: færre barn vil ha abnormiteter i kransarteriene etter 0-30 dager med IVIG og aspirin enn med aspirin alene. Etter mer enn 30 dager vil omtrent like mange barn ha abnormiteter i kransarteriene enten de får IVIG og aspirin eller aspirin alene (se forøvrig avsnittet om gradering, side 31 - 33, og vedlegg 2 og 3).

En planlagt sensitivitetanalyse med studier som kun brukte anerkjente diagnostiske kriterier ga liknende resultater. Det gjorde også en subgruppeanalyse som ekskluderte barn med abnormiteter i kransarteriene ved innleggelse. Når subgruppeanalysen kun tok med barn som hadde abnormiteter i kransarteriene ved innleggelse var ikke effektmålene statistisk signifikante for noen av måletidspunktene. Subgruppe-analyser av forskjellige doseringsregimer ga varierende resultater.

Tabell 6 Metaanalyser av IVIG sammenliknet med placebo ved Kawasaki sykdom

Utfall	Antall studier	Antall randomisert	Effektstørrelse (95 % KI)
Andel med abnormiteter i kransarteriene (0-30 dager)	7	970	RR 0,74 (0,61 – 0,90)
Andel med abnormiteter i kransarteriene (31-60 dager)	7	1020	RR 0,75 (0,51 – 1,10)
Andel med abnormiteter i kransarteriene (180+ dager)	6	721	RR 0,58 (0,28 – 1,17)

Febervarighet

Metaanalyse av to studier (n=262) viste ingen statistisk signifikant forskjell mellom IVIG og placebo i gjennomsnittlig antall dager med feber (WMD 0,66; -4,99 – 6,31).

Dosesammenlikninger

Høye doser ga lavere andel pasienter med abnormiteter i kransarteriene i alle sammenlikninger hvor doseregimet varte i fem dager (tabell 7). Graderingen av effektestimaterne viste en høy kvalitet: flere barn vil få abnormiteter i kransarteriene etter 30 dager med lave doser enn med høye doser (se forøvrig avsnittet om gradering, side 31 - 33, og vedlegg 2 og 3).

Tabell 7 Metaanalyser av effekten av ulike doser på andel med abnormiteter i kransarteriene etter 0-30 dager

Doser i mg/kg/dag*	Antall studier	Antall randomisert	Effektstørrelse (95 % KI)
100 versus 200	2	162	RR 1,76 (1,07 – 2,89)
100 versus 400	3	401	RR 2,79 (1,59 – 4,91)
200 versus 400	4	623	RR 2,44 (1,49 – 4,00)

* I fem dager

De tre studiene som sammenliknet 100 mg/kg/dag med 400 mg/kg/dag i fem dager viste at effekten vedvarte etter 31 – 60 dager. Én studie som sammenliknet 200 mg/kg/dag med 400 mg/kg/dag i tre dager viste ingen statistisk signifikante effekter.

AKUTT MYOKARDITT

Robinson og kollegers Cochrane-oversikt var basert på et systematisk litteratursøk fra 2003 (38). Oversikten hadde som mål å identifisere studier av IVIG sammenliknet med placebo eller ingen tilleggsbehandling hos voksne og barn med akutt myokarditt. Hovedutfallet var overlevelse uten transplantasjon. Andre utfall forfatterne ville se på var bedring i ejeksjonsfraksjon, endediastolisk diameter og forkortelsesfraksjon i venstre hjertekammer. Den eneste studien som ble inkludert omfattet 62 voksne pasienter, hvorav 33 var randomisert til immunglobulin 2 g/kg og 29 til et tilsvarende volum 0,1 % albumin. Utfallene i studien var overlevelse uten kritiske hendelser (RR 0,91; 95 % KI 0,75 – 1,12), endring i ejeksjonsfraksjon etter 6 måneder (WMD 0,00; 95 % KI -0,07 – 0,07) og 12 måneder (WMD 0,01; 95 % KI -0,06 – 0,08), maksimalt oksygenforbruk (WMD -0,80; 95 % KI -4,57 – 2,97) og forekomst av bivirkninger (RR 20,29; 95 % KI 1,25 – 329,93). Det eneste statistisk signifikante resultatet var en større forekomst av bivirkninger i IVIG-gruppa enn i kontrollgruppa. Graderingen av effektestimater for hovedutfallet viste en lav kvalitet: det er mulig at omtrent like mange pasienter overlever uten kritiske hendelser enten de får IVIG eller albumin (se forøvrig avsnittet om gradering, side 31 - 33, og vedlegg 2 og 3).

SEPSIS OG SEPTISK SJOKK

Den systematiske oversikten til Kreymann og kolleger var basert på et litteratursøk i august 2006 (1). Studiepopulasjonen var pasienter med sepsis eller septisk sjokk, og IVIG kunne sammenliknes med placebo eller ingen behandling. Det eneste utfallet i oversikten var 28-dagers dødelighet eller dødelighet under sykehusopphold. Forfatterne hadde på forhånd planlagt å gjøre subgruppeanalyser for anriket immunglobulin, dvs immunglobulin som inneholdt IgA og IgM i tillegg til IgG. Oversikten inkluderte 27 RCTer. Av disse var deltakerne barn og voksne i 15 studier, og nyfødte i 12 studier.

Barn og voksne

Metaanalysen av de åtte studiene med barn og voksne (n=1492) viste færre dødsfall blant IVIG-pasientene (251/756; 33 %) enn i kontrollgruppene (309/736; 42 %) (tabell 8). Graderingen av effektestimater viste en middels kvalitet: IVIG gir trolig færre dødsfall enn ingen behandling (se forøvrig avsnittet om gradering, side 31 - 33, og vedlegg 2 og 3).

Subgruppeanalyser

En test av den statistiske heterogeniteten til RCTenes effektestimater viste en I^2 på 40,1 %. Subgruppeanalysene av studier som brukte anriket immunglobulin og studier som brukte standard immunglobulin forklarte noe av heterogeniteten.

Når studier som brukte anriket immunglobulin ble analysert separat, økte forskjellen i dødelighet mellom gruppene: 70 døde av 279 (25 %) i IVIG-gruppene versus 107 av 281 (38 %) i kontrollgruppene (tabell 8). Graderingen av effektestimater viste en middels kvalitet: IVIG gir trolig færre dødsfall enn ingen behandling (se forøvrig avsnittet om gradering, side 31 - 33, og vedlegg 2 og 3). Det var ingen statistisk heterogenitet for resultatene i de åtte studiene med anriket immunglobulin.

Subgruppeanalysen av de sju studiene som brukte standard immunglobulin viste en mindre forskjell i dødelighet: 181/477 (38 %) i IVIG-gruppene versus 202/455 (44 %) (tabell 8). Graderingen av effektestimater viste en middels kvalitet: IVIG gir muligens noe færre dødsfall enn ingen behandling (se forøvrig avsnittet om gradering, side 31 - 33, og vedlegg 2 og 3). Den statistiske heterogeniteten var høy ($I^2 = 59$ % for resultatene i de sju studiene med standard immunglobulin), med effektestimater som varierte fra RR 0,30 til 1,05.

Nyfødte

Metaanalysen av de 12 nyfødtstudiene (n=710) viste færre dødsfall blant IVIG-pasientene (57/359; 16 %) enn i kontrollgruppene (99/351; 28 %) (tabell 8). Det var ingen statistisk heterogenitet for RCTenes effektestimater. Graderingen av effektestimater viste en middels kvalitet: IVIG gir trolig færre dødsfall enn ingen behandling (se forøvrig avsnittet om gradering, side 31 - 33, og vedlegg 2 og 3).

Tabell 8. Metaanalyser av IVIG sammenliknet med placebo ved sepsis og septisk sjokk: dødelighet

Populasjon	Antall studier	Antall randomisert	Effektstørrelse (95 % KI)
Voksne og barn	15	1492	RR 0,79 (0,69 – 0,90)
Anrikt immunglobulin	8	560	RR 0,66 (0,51 – 1,84)
Standard immunglobulin	7	932	RR 0,85 (0,73 – 0,99)
Nyfødte	12	710	RR 0,56 (0,42 – 0,74)

KRONISK INFLAMMATORISK DEMYELINISERENDE POLYNEVROPATI

I denne Cochrane-oversikten av van Schaik og kolleger var litteratursøket oppdatert i mai 2005 (39). Deltakerne skulle være pasienter med påvist eller sannsynlig kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati (CIDP), definert som en sykdom med symptomer og tegn på polyneuropati i fravær av systemisk sykdom, elektrofysiologisk diagnostikk av demyeliniserende polyneuropati og mer enn åtte ukers progredierende svakhet. Hovedutfallet var betydelig bedring i funksjonshemming innen en måned etter behandlingsstart (se under). De sekundære utfallene var gjennomsnittlig endring i funksjonshemming, totalskåre på Medical Research Councils styrkeskala (MRC-skalaen), forskjellige nevrologiske mål, gangavstand og skadevirkninger. Oversikten inkluderte seks RCTer som omfattet til sammen 170 CIDP-pasienter. Fire av RCTene sammenliknet IVIG med placebo, én hadde plasmaferese som sammenlikning og én hadde prednisolon.

IVIG sammenliknet med placebo

Fire RCTer sammenliknet IVIG med placebo. To av studiene hadde parallelt design og omfattet totalt 81 CIDP-pasienter (45 IVIG, 36 placebo). De andre to hadde crossover-design (n=32).

Hovedutfall

Oversiktsforfatterne brukte to mål for bedring i funksjonshemming i metaanalysene. Det ene var andel med betydelig bedring i funksjonshemming innen en måned etter behandlingsstart, bestemt og definert av originalartikkelens forfattere. Det andre målet var bedring på ett poeng eller mer på den modifiserte Rankin-skalaen² (46). Selv om kun én av de aktuelle studiene brukte Rankin-skalaen hadde oversiktsforfatterne mulighet til å beregne Rankin-skårer for ytterligere to studier. Andelen pasienter med betydelig bedring i funksjonshemming var statistisk signifikant høyere etter IVIG enn etter placebo (tabell 10). Andelen pasienter med minst ett poengs bedring på Rankin-skalaen var også statistisk signifikant høyere etter IVIG enn etter placebo. Graderingen av effektestimatene viste høy kvalitet: IVIG gir flere pasienter med bedring i funksjonshemming enn ingen behandling (se forøvrig avsnittet om gradering, side 31 - 33, og vedlegg 2 og 3).

Tabell 10 Metaanalyser av IVIG sammenliknet med placebo ved CIDP: hovedutfall

² Sekspunktsskala for grad av funksjonshemming hvor 0 = symptomfri og 5 = alvorlig funksjonshemming - totalt avhengig, krever konstant tilsyn døgnet rundt.

Utfall	Antall studier	Antall randomiserte	Effektstørrelse (95 % KI)
Andel med bedring i funksjonshemming	4	145	RR 3,17 (1,74 – 5,75)
Andel med ≥ 1 poengs bedring på Rankin-skalaen	3	93	RR 2,47 (1,02 – 6,01)

Sekundærutfall

Ingen av de inkluderte studiene av IVIG sammenliknet med placebo rapporterte endring i gjennomsnittlig skåre for funksjonshemming etter tre måneder og endring i gangavstand. To av de rapporterte effektmålene for sekundærutfall var statistisk signifikante: endring i gjennomsnittlig skåre på Rankin-skalaen og endring i gjennomsnittlig median nerveledningshastighet (tabell 11). Ingen av effektmålene for de øvrige sekundærutfallene var statistisk signifikante.

Tabell 11 Metaanalyser av IVIG sammenliknet med placebo ved CIDP: sekundærutfall

Utfall	Antall studier	Antall randomiserte	Effektstørrelse (95 % KI)
Endring i gjennomsnittlig skåre for funksjonshemming	4	145	SMD 1,65 (-0,08 – 3,38)
Endring i gjennomsnittlig skåre på Rankin-skalaen	3	93	WMD 0,27 (0,07 – 0,48)
Endring i gjennomsnittlig MRC-skåre*	2	42	WMD 1,03 (-0,72 – 2,78)
Endring i gjennomsnittlig median nerveledningshastighet	3	84	WMD 2,66 (0,31 – 5,01)
Andel med alvorlige bivirkninger	2	100	RR 1,43 (0,33 – 6,17)
Andel med noen bivirkning	2	100	RR 1,60 (0,91 – 2,79)

* Skåre på Medical Research Councils styrkeskala

IVIG sammenliknet med plasmaferese

Den ene studien som sammenliknet IVIG med plasmaferese ved hjelp av et cross-overdesign (n=17) rapporterte ikke Cochrane-oversiktens hovedutfall, og kun to av sekundærutfallene. Det var ingen forskjell mellom IVIG (n=15) og plasmaferese (n=17) i endring i gjennomsnittlig skåre for funksjonshemming målt seks uker etter behandlingsstart (SMD -0,06; 95 % KI -0,76 - 0,63). Pasientene tålte begge behandlingsformer godt.

IVIG sammenliknet med kortikosteroider

Den eneste inkluderte studien sammenliknet IVIG med prednisolon i et crossover-design (n=32). Av de beregnede effektmålene var ingen statistisk signifikante.

MULTIFOKAL MOTORISK NEVROPATI

Cochrane-oversikten til van Schaik og kolleger bygget på et oppdatert litteratursøk fra mars 2007 (40). Deltakerne skulle ha påvist eller mulig multifokal motorisk nevropati (MMN) definert som ”sakte eller trinnvis progressiv asymmetrisk nedre motornevrnsyndrom uten bulbære eller øvre motortegn og med sikre tegn på

ledningsblokkering i motornervene”. Hovedutfallet var betydelig bedring i funksjonshemming 2-4 uker etter behandling (se under). Sekundærutfallene var bedring og endring i muskelstyrke, fortsatt bedring i funksjon etter 12 måneder, oppløst ledningsblokkering og skadevirkninger. Oversikten inkluderte fire RCTer, alle med dobbeltblindet crossover-design og placebo som kontrollbetingelse.

Bedring i funksjonshemming

Bedring i funksjonshemming ble målt som endring på ulike skalaer fra perioden før behandling og til 2-4 uker etter siste behandling. De strengeste kriteriene i hver studie ble brukt for å definere ”betydelig”. Tre RCTer viste en høyere andel pasienter med betydelig bedring i funksjonshemming etter IVIG-behandling (7/18) enn etter placebo (2/18). Forskjellen var ikke statistisk signifikant (tabell 12). Graderingen av effektestimater viste en middels kvalitet: det er mulig at omtrent like mange pasienter oppnår en betydelig bedring i funksjonshemming enten de får IVIG eller ingen behandling (se forøvrig avsnittet om gradering, side 31 - 33, og vedlegg 2 og 3).

Sekundærutfall

IVIG hadde en klar effekt på bedring i muskelstyrke målt 28 dager etter behandlingsstart (tabell 12). 21 av 27 (78 %) IVIG-pasienter hadde bedring, mot 1 av 27 placebopasienter (4 %). Det var også en høyere andel deltakere med behandlingsrelaterte bivirkninger i IVIG-gruppene enn i placebogruppene: henholdsvis 15/21 (71 %) og 1/21 (5 %). Når det gjelder de to øvrige rapporterte sekundærutfallene var tendensen at IVIG hadde effekt, men effektmålene var ikke statistisk signifikante.

Tabell 12. Metaanalyser av IVIG sammenliknet med placebo hos personer med multifokal motonevropati

Utfall	Antall studier	Antall randomisert	Effektstørrelse
Andel med betydelig bedring i funksjonshemming	3	36	RR 3,00 (0,89 – 10,12)
Andel med betydelig bedring i muskelstyrke	3	54	RR 11,00 (2,86 – 42,25)
Endring i gjennomsnittlig muskelstyrkeskåre	3	18	ES* 1,12 (-0,71 – 2,95)
Andel med oppløst ledningsblokkering	4	56	RR 7,00 (0,95 – 51,70)
Andel med behandlingsrelaterte bivirkninger	2	42	RR 10,33 (2,15 – 49,77)

* gjennomsnittlig endring i skåre i placebogruppa minus gjennomsnittlig endring i IVIG-gruppa dividert med det sammenslåtte standardavviket for begge grupper

OPPSUMMERING: GRADERTE EFFEKTESTIMATER MED TOLKNINGER FOR HOVEDUTFALL

Vi viser til rapportens metodedel og vedlegg 2 for en forklaring av prinsippene for graderingen og til vedlegg 3 for graderingstabeller med mer detaljerte opplysninger.

Kronisk inflammatorisk demyeliniserende polynevropati

Viktig forskjell	
Høy kvalitet	<ul style="list-style-type: none">• IVIG gir flere pasienter med bedring i funksjonshemming enn ingen behandling.

Kawasaki sykdom

	Viktig forskjell	Ingen forskjell
Høy kvalitet	<ul style="list-style-type: none">• Færre barn som får IVIG + aspirin vil ha abnormiteter i kransarteriene etter 30 dager enn barn som får aspirin alene.• Flere barn som får lave IVIG-doser vil ha abnormiteter i kransarteriene etter 30 dager enn barn som får høye IVIG-doser.	<ul style="list-style-type: none">• Omtrent like mange barn som får IVIG + aspirin vil ha abnormiteter i kransarteriene etter mer enn 30 dager som barn som får aspirin alene

Guillain-Barrés syndrom

Ingen forskjell	
Høy kvalitet	<ul style="list-style-type: none">• IVIG gir omtrent samme reduksjon i funksjonshemming etter fire uker som plasmaferese.
Middels kvalitet, smalt KI	<ul style="list-style-type: none">• IVIG + plasmaferese gir omtrent samme reduksjon i funksjonshemming etter fire uker som plasmaferese alene.• 1g/kg i to dager gir omtrent samme reduksjon i funksjonshemming etter fire uker som 0,4 g/kg i fem dager.
Middels kvalitet, bredt KI	<ul style="list-style-type: none">• Det er mulig at IVIG gir omtrent samme reduksjon i funksjonshemming etter fire uker som immunabsorpsjon.
Lav kvalitet	<ul style="list-style-type: none">• Det er mulig at IVIG + immunabsorpsjon gir omtrent samme reduksjon i funksjonshemming etter fire uker som immunabsorpsjon alene.

Sepsis og septisk sjokk

Viktig forskjell	
Middels kvalitet	<ul style="list-style-type: none">• IVIG gir trolig færre dødsfall enn ingen behandling.

Multifokal motornevropati

Ingen forskjell	
Middels kvalitet	<ul style="list-style-type: none">• Det er mulig at omtrent like mange pasienter oppnår en betydelig bedring i funksjonshemming enten de får IVIG eller ingen behandling

Revmatisk feber og relatert hjertesykdom

Ingen forskjell	
Middels kvalitet	<ul style="list-style-type: none">• Det er mulig at omtrent like mange pasienter vil få hjertesykdom enten de får IVIG eller ikke.

Myasthenia gravis (akutt utbrudd)

Ingen forskjell	
Middels kvalitet	Det er mulig at endringen i styrke-/utmattelsesskåre vil være omtrent like stor enten pasienter med akutt utbrudd av myasthenia gravis får: <ul style="list-style-type: none">• IVIG eller plasmaferese• IVIG eller metylprednisolon• 1 g/kg eller 2 g/kg

Hemolytisk sykdom hos nyfødte

Viktig forskjell	
Middels kvalitet, smalt KI	<ul style="list-style-type: none">• IVIG og fototerapi gir trolig færre blodutskiftinger enn fototerapi alene.

Akutt myokarditt

Ingen forskjell	
Lav kvalitet	<ul style="list-style-type: none">• Det er mulig at omtrent like mange pasienter overlever uten kritiske hendelser enten de får IVIG eller albumin.

Multipel sklerose

Gradering lot seg ikke gjøre.

Dermatomyositt og polymyositt

Gradering lot seg ikke gjøre.

Diskusjon

Gjennomgangen av de 11 systematiske oversiktene viste at vi har dokumentasjon av høy kvalitet på at IVIG reduserer abnormiteter i kransarteriene de første 30 dagene etter behandling ved Kawasaki sykdom hos barn. Ved mer enn 30 dagers oppfølgingstid var det lite eller ingenting som skilte effekten av IVIG + aspirin og kun aspirin.

Videre fant vi dokumentasjon av høy kvalitet på at IVIG og plasmaferese har omtrent lik effekt på funksjonshemmingsgrad ved Guillain-Barré syndrom (GBS), og på at IVIG reduserer funksjonshemmingsgrad ved kronisk inflammatorisk demyeliniserende polynevropati (CIDP).

Dokumentasjonen for at IVIG reduserer dødelighet ved sepsis og septisk sjokk, og reduserer behovet for blodutskifting hos nyfødte med hemolytisk sykdom, var av middels kvalitet. Det samme gjelder dokumentasjonen for at IVIG har den samme effekt som plasmaferese eller metylprednisolon ved akutt utbrudd av myasthenia gravis, og for effekten av IVIG sammenliknet med ingen behandling eller placebo ved multifokal motorisk nevropati, akutt myokarditt, og ved revmatisk feber med relatert hjertesykdom. Det var ikke mulig å vurdere påliteligheten til effektestimatene for IVIG ved multippel sklerose og dermatomyositt.

Situasjonen er noe uklar når det gjelder effekten av IVIG ved sepsis. Flere oversiktsforfattere har understreket at det er en sammenheng mellom de enkelte studienes metodiske begrensninger og rapporterte behandlingsutfall (2;28;30). Studier med store metodiske begrensninger viser at IVIG reduserer dødeligheten ved sepsis, mens dette resultatet ikke bekreftes i høykvalitetsstudier. Kreymann og kolleger, som hadde forfattet den sepsisoversikten vi inkluderte her, fant ikke noen slik sammenheng (1). Dette forklarte de med at de hadde brukt andre kriterier for kvalitetsvurderingene. Det er også flere andre kompliserende faktorer som vanskeliggjør tolkningen av de mange foreliggende sepsisstudier. Behandlingsstrategien hos kritisk syke sepsispasienter er i stadig utvikling, og varierer ved ulike intensivavdelinger hvor slike pasienter vanligvis tas hånd om. I enkelte studier synes det også som om den mest overbevisende effekten av IVIG oppnås med ett enkelt spesialpreparat som i tillegg til IgG også er anrikt med tanke på immunglobulinene IgA og IgM. Subgruppeanalysene til Kreymann og kolleger bekreftet dette inntrykket. Anrikt immunglobulin har imidlertid meget begrenset anvendelse.

Idiopatisk trombocytopenisk purpura (ITP) er den eneste godkjente indikasjonen for immunmodulerende terapi med IVIG i Norge, og også den første sykdommen hvor slik behandling ble tatt i bruk. Det var derfor overraskende at litteratursøket ikke identifiserte noen systematiske oversikter vedrørende effekten av IVIG ved ITP. I en retningslinje for ITP-behandling og -diagnostikk fra 1996 framgår det at det fins

svært få RCTer om IVIG ved ITP. Imidlertid viser en rekke ukontrollerte studier en økning i antall blodplater hos ITP-pasienter som behandles med IVIG (47).

Retningslinjen, som er utviklet av et ekspertpanel satt sammen av The American Society of Hematology, anbefaler bruk av IVIG ved ITP ved lave blodplattetall og alvorlig risiko for blødning. Et enkelt søk på "Medical Subject Headings" (MeSH-termer) i Cochrane Central Register of Clinical Trials (CENTRAL) for IVIG og ITP ga 26 treff på kontrollerte studier publisert mellom 1992 og 2007. Det burde altså være tilstrekkelig litteratur til å lage en systematisk oversikt over effekten av IVIG ved ITP.

Vi fant heller ikke noen systematiske oversikter om effekter av IVIG ved revmatoid artritt og systemisk lupus erythematosus (SLE). Det er få publiserte studier med kontrollert design av IVIG-behandling ved disse to sykdommene, med henholdsvis sju og to treff på MeSH-søk i CENTRAL.

Sju av 11 inkluderte oversikter hadde litteratursøk som var to år eller eldre (31;33-35;37-39). Det kan ikke utelukkes at oppdaterte litteratursøk ville gi oss sikrere effektestimater. For å undersøke denne muligheten gjorde vi MeSH-søk i CENTRAL på IVIG og hver av de inkluderte sykdommene. Vi søkte fra søkedatoen i de inkluderte systematiske oversiktene og fram til i dag, og fant 16 nye studier av multippel sklerose, 7 av Kawasaki sykdom, 5 av myasthenia gravis, 3 av henholdsvis hemolytisk sykdom hos nyfødte, GBS og sepsis, og 2 av dermatomyositt. Vi fant ingen nyere studier om IVIG ved myokarditt, CIDP eller multifokal motorneuropati. Dette hurtigsøket tyder på at det er all grunn til å oppdatere mange av de inkluderte systematiske oversiktene.

En oversikt over systematiske oversikter vil nødvendigvis gi et overflattisk bilde fordi den omfatter så mange ulike populasjoner, sammenlikninger og utfall. Formatet gir heller ikke mye rom for beskrivelser av de enkelte sykdommene og sammenlikningsintervensjonene. Videre viser uenigheten blant forfattere av systematiske oversikter på enkelte punkter, for eksempel sepsis, at det også er metodiske problemer ved utarbeidelse av oversiktsartikler som vil kunne påvirke konklusjonene. Endelig mangler oversiktsartikler vedrørende potensielt viktige områder for IVIG-terapi, hvor det kan foreligge enkeltstudier av høy kvalitet.

Konklusjon

Det virker godt dokumentert at immunmodulerende behandling med intravenøst immunglobulin (IVIG) reduserer graden av funksjonshemming ved kronisk inflammatorisk demyeliniserende polynevropati (CIDP), og abnormiteter i hjertets kransarterier etter inntil 30 dager ved Kawasaki sykdom hos barn. Imidlertid ser det ikke ut til at kombinasjonen IVIG + aspirin har bedre effekt enn aspirin alene ved lengre tids oppfølging (utover 30 dager) av pasienter med Kawasakis sykdom. Det er også godt dokumentert at effekten av IVIG er ekvivalent med den etablerte behandlingsformen plasmaferese ved Guillain-Barré syndrom (GBS).

Det er noe mindre veldokumentert at IVIG reduserer dødelighet ved sepsis og septisk sjokk, og at IVIG og fototerapi fører til færre blodutskiftinger enn fototerapi alene ved hemolytisk sykdom hos barn. Dokumentasjonen var også av middels kvalitet for at IVIG har tilsvarende effekt som plasmaferese eller metylprednisolon ved myasthenia gravis og ved multifokal motorisk nevropati. Dokumentasjon av middels kvalitet tyder på at IVIG ikke har noen signifikant effekt ved hjertesykdom assosiert med revmatisk feber og ved akutt myokarditt.

Dokumentasjonen var for mangelfull til å kunne trekke konklusjon vedrørende effekter av IVIG ved dermatomyositt/polymyositt og multippel sklerose.

BEHOV FOR VIDERE FORSKNING

Det er ikke sannsynlig at ytterligere forskning vedrørende IVIG-behandling sammenlignet med ingen eller standardbehandling vil påvirke våre konklusjoner når det gjelder abnormiteter i hjertets kransarterier ved Kawasakis sykdom hos barn og graden av funksjonshemming ved CIDP. Eventuelle fremtidige sammenlignende studier av IVIG og plasmaferese ved GBS vil sannsynligvis heller ikke endre effektestimatet for redusert funksjonshemming.

Det er imidlertid et klart behov for nye, velkontrollerte studier av effekten av IVIG ved sepsis, siden dette er et potensielt meget stort anvendelsesområde som vil kunne legge beslag på en betydelig del av tilgjengelig IVIG.

Det ville også være av interesse å få flere randomiserte, kontrollerte studier vedrørende effekten av IVIG ved autoimmune sykdommer som revmatoid artritt, systemisk lupus erythematosus (SLE) og ved multifokal motorisk nevropati.

Når det gjelder den klassiske indikasjonen for immunmodulerende behandling med IVIG, idiopatisk trombocytopenisk purpura (ITP), er effekten så vidt godt kjent gjennom flere 10-års klinisk anvendelse om enn i ukontrollert form, at eventuelle nye

studier eventuelt burde fokusere på sammenligning av ulike doseringer med tanke på å komme frem til et effektivt, lavere IgG dosenivå enn den konvensjonelle.

Det ville også være av verdi å oppdatere de systematiske oversiktene vedrørende IVIG-behandling ved multippel sklerose, myasthenia gravis, hemolytisk sykdom hos nyfødte og dermatomyositt.

Referanser

1. Kreymann KG, de Heer G, Nierhaus A, Kluge S. Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock. *Crit Care Med* 35(12):2677-85, 2007;
2. Laupland KB, Kirkpatrick AW, Delaney A. Polyclonal intravenous immunoglobulin for the treatment of severe sepsis and septic shock in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 35(12):2686-92, 2007;
3. Canadian-Agency-for-Drugs-and-Technologies-in-Health-. Intravenous immunoglobulin (IVIg) utilization: clinical and economic analysis. 2006;
4. Cernadas C, Pichon RA, Augustovski F. Assessment of treatment with immunoglobulines in recurrent miscarriage. Ciudad de Buenos Aires: Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy (IECS) 2003;
5. Comite d' Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques. Intravenous immunoglobulines - systematic review, primary research, expert panel, working group. 2003. Tilgjengelig fra: <http://cedit.aphp.fr>.
6. Comite d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques. Intravenous immunoglobulins (update). Paris: Comite d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques (CEDIT) 2007;
7. ECRI. Intravenous immunoglobulin for the treatment of systemic lupus erythematosus. Plymouth Meeting, PA: ECRI 2002;16.
8. Arj-Ong S, Lertsapcharoen P, Thisyakorn C, Chotivitayatarakorn P, Khongphatthanayothin A. A cost-benefit analysis of intravenous immunoglobulin treatment in children with Kawasaki disease. *J Med Assoc Thai* 2003;86(Supplement 2):S179-S188.
9. Hollenberg JP, Subak LL, Ferry JJ, Bussel JB. Cost-effectiveness of splenectomy versus intravenous gamma globulin in treatment of chronic immune thrombocytopenic purpura in childhood. *J Pediatr* 1988;112(4):530-9.
10. Klassen TP, Gafni A. Economic evaluation of intravenous immune globulin therapy for Kawasaki syndrome. *J Pediatr* 1993;122(4):538-42.
11. McCrone P, Chisholm D, Knapp M, Hughes R, Comi G, Dalakas MC, et al. Cost-utility analysis of intravenous immunoglobulin and prednisolone for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Eur J Neurol* 2003;10(6):687-94.

12. Sandler SG, Novak SC, Roland B. The cost of treating immune thrombocytopenic purpura using intravenous Rh immune globulin versus intravenous immune globulin. *Am J Hematol* 2000;63(3):156-8.
13. Sato N, Sugimura T, Akagi T, Yamakawa R, Hashino K, Eto G, et al. Selective high dose gamma-globulin treatment in Kawasaki disease: assessment of clinical aspects and cost effectiveness. *Pediatr Int* 1999;41(1):1-7.
14. Fuller H, Del Mar C. Immunoglobulin treatment for respiratory syncytial virus infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4)
15. Hodson EM, Jones CA, Strippoli GFM, Webster AC, Craig JC. Immunoglobulins, vaccines or interferon for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(2)
16. Hutton B, Sharma R, Fergusson D, Tinmouth A, Hebert P, Jamieson J, et al. Use of intravenous immunoglobulin for treatment of recurrent miscarriage: a systematic review. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;114:134-42.
17. Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(1)
18. Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for suspected or subsequently proven infection in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(1)
19. Alcock GS, Liley H. Immunoglobulin infusion for isoimmune haemolytic jaundice in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(3)
20. Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, Mantaring JBV. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(1)
21. Clegg A, Bryant J, Milne R. Disease-modifying drugs for multiple sclerosis: a rapid and systematic review. *Health Technol Assess* 2000;4(9):1-101.
22. Durongpisitkul K, Gururaj VJ, Park JM, Martin CF. The prevention of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease: a meta-analysis on the efficacy of aspirin and immunoglobulin treatment. *Pediatrics* 1995;96(6):1057-61.
23. Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2)
24. Fergusson D, Hutton B, Sharma M, Tinmouth A, Wilson K, Cameron DW, et al. Use of intravenous immunoglobulin for treatment of neurologic conditions: a systematic review. *Transfusion* 2005;45(10):1640-57.
25. Jenson HB, Pollock BH. Meta-analyses of the effectiveness of intravenous immune globulin for prevention and treatment of neonatal sepsis. *Pediatrics* 1997;99(2 Supplement):E2.
26. Lacy JB, Ohlsson A. Administration of intravenous immunoglobulins for prophylaxis or treatment of infection in preterm infants: meta-analyses. *Arch Dis Child* 1995;72(3):F151-F155.
27. Mori M, Miyamae T, Imagawa T, Katakura S, Kimura K, Yokota S. Meta-analysis of the results of intravenous gamma globulin treatment of coronary artery lesions in Kawasaki disease. *Mod Rheumatol* 2004;14(5):361-6.

28. Pildal J, Gotzsche PC. Polyclonal immunoglobulin for treatment of bacterial sepsis: a systematic review. *Clin Infect Dis* 2004;39(1):38-46.
29. Porter TF, LaCoursiere Y, Scott JR. Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2)
30. Turgeon AF, Hutton B, Fergusson DA, McIntyre L, Tinmouth AA, Cameron DW, et al. Meta-analysis: intravenous immunoglobulin in critically ill adult patients with sepsis. *Ann Intern Med* 2007;146(3):193-203.
31. Choy EHS, Hoogendijk JE, Lecky B, Winer JB. Immunosuppressant and immunomodulatory treatment for dermatomyositis and polymyositis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3)
32. Cilliers AM, Manyemba J, Saloojee H. Anti-inflammatory treatment for carditis in acute rheumatic fever. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2)
33. Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2)
34. Gottstein R, Cooke RW. Systematic review of intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of the newborn. *Arch Dis Child* 2003;88(1 Special Issue SI):F6-F10.
35. Gray OM, McDonnell GV, Forbes RB. Intravenous immunoglobulins for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3)
36. Hughes RAC, Raphaël JC, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1)
37. Oates-Whitehead RM, Baumer JH, Haines L, Love S, Maconochie IK, Gupta A, et al. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4)
38. Robinson J, Hartling L, Vandermeer B, Crumley E, Klassen TP. Intravenous immunoglobulin for presumed viral myocarditis in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(1)
39. van Schaik IN, Winer JB, de Haan R, Vermeulen M. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(2)
40. van Schaik IN, van den Berg LH, de Haan R, Vermeulen M. Intravenous immunoglobulin for multifocal motor neuropathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005;(2)
41. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and Dermatomyositis .2. *N Engl J Med* 1975;292(8):403-7.
42. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and Dermatomyositis .1. *N Engl J Med* 1975;292(7):344-7.
43. Dalakas MC. Polymyositis, Dermatomyositis, and Inclusion-Body Myositis. *N Engl J Med* 1991;325(21):1487-98.
44. Dajani AS, Ayoub E, Bierman FZ, Bisno AL, Denny FW, Durack DT, et al. Guidelines for the Diagnosis of Rheumatic-Fever - Jones Criteria, 1992 Update. *JAMA* 1992;268(15):2069-73.

45. Hughes RAC, Newsomdavis JM, Perkin GD, Pierce JM. Controlled Trial of Prednisolone in Acute Polyneuropathy. *Lancet* 1978;2(8093):750-3.
46. de Haan R, Aaronson N, Limburg M, Hwer RL, van Crevel H. Measuring quality of life in stroke. *Stroke* 24(2):320-7, 1993;
47. George JN, Woolf SH, Raskob GE, Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: A practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996;88(1):3-40.

Vedlegg 1

SJEKKLISTE FOR SYSTEMATISKE OVERSIKTER

		JA NEI	UKLART DELVIS
1	Beskriver forfatterne klart hvilke metoder de brukte for å finne kunnskapsgrunnlaget (primærforskningen)?		
2	Er litteratursøket så omfattende at det er sannsynlig at alle studier er funnet (inkludert flere språk, flere aktuelle databaser, gjennomført referanselister, forfattere/eksperter kontaktet)?		
3	Beskriver forfatterne hvilke kriterier som ble brukt for å bestemme hvilke studier som skulle inkluderes (studiedesign, deltakere, tiltak, endepunkter)?		
4	Er det sikret mot systematiske skjevheter (bias) ved seleksjon av studier (definerte seleksjonskriterier, vurdering gjort av flere personer uavhengig av hverandre)?		
5	Er kriteriene som er brukt for å vurdere kvaliteten (intern validitet) av de inkluderte studiene, klart beskrevet?		
6	Er den interne validiteten av alle studiene som det er referert til i teksten, vurdert ved hjelp av relevante kriterier (enten under seleksjon av studier eller i analysen av studiene)?		
7	Er metodene som ble brukt da resultatene ble sammenfattet, klart beskrevet?		
8	Ble resultatene fra studiene sammenfattet forsvarlig sett i lys av spørsmålet som oversikten handler om?		
9	Er forfatternes konklusjoner støttet av data og/eller analyser som er beskrevet eller rapportert i oversikten?		
10	Hvordan vil du rangere den vitenskapelige kvaliteten i denne oversikten?	Høy Moderat Mangelfull	

Scientific Quality Assessment of Review, Cochrane EPOC group. Oxman AD, Guyatt GH. Validation of an index of the quality of review articles. J Clin Epidemiol 1991a;44:1271-1278

Vedlegg 2

STANDARDTOLKNINGER AV EFFEKTESTIMATER OG GRADERINGSKVALITET

	Viktig forskjell	Liten forskjell (er kanskje ikke klinisk relevant)	Ingen forskjell ¹
Høy kvalitet	Senker/øker risikoen for [utfall] eller gir færre/flere/mindre/mer [utfall]	Senker/øker risikoen for [utfall]/ litt/noe eller gir litt lavere/høyere risiko i forhold til [utfall] eller gir litt færre/flere/mindre/mer [utfall]	Omtrent like mange [personer/kvinner/menn/barn] får [utfall] enten de får [tiltaket] eller ikke
Middels kvalitet og smalt konfidensintervall	Senker/øker trolig risikoen for [utfall] eller gir trolig færre/flere/mindre/mer [utfall]	Senker/øker trolig risikoen for [utfall]/ litt/noe eller gir trolig litt lavere/høyere risiko i forhold til [utfall] eller gir trolig litt færre/flere/mindre/mer [utfall]	Omtrent like mange [personer/kvinner/menn/barn] får trolig [utfall] enten de får [tiltaket] eller ikke
Middels kvalitet og bredt konfidensintervall	Senker/øker muligens risikoen for [utfall] eller gir muligens færre/flere /mindre/mer [utfall]	Senker/øker muligens risikoen for [utfall]/ litt/noe eller gir muligens litt lavere/høyere risiko i forhold til [utfall] eller gir muligens litt færre/flere/mindre/mer [utfall]	Det er mulig at omtrent like mange [personer/kvinner/menn/barn] får [utfall] enten de får [tiltaket] eller ikke
Lav kvalitet	Senker/øker muligens risikoen for [utfall] eller gir muligens færre/flere /mindre/mer [utfall]	Senker/øker muligens risikoen for [utfall]/ litt/noe eller gir muligens litt lavere/høyere risiko i forhold til [utfall] eller gir muligens litt færre/flere/mindre/mer [utfall]	Det er mulig at omtrent like mange [personer/kvinner/menn/barn] får [utfall] enten de får [tiltaket] eller ikke
Veldig lav kvalitet	Kvaliteten på tilgjengelig forskning er for lav til å avgjøre om [tiltaket] påvirker [utfall].		

¹ Konfidensintervallet for relativ risiko inneholder tallet 1 eller konfidensintervallet for gjennomsnittsdifferanse inneholder null.

Vedlegg 3

GRADE-TABELLER

Author(s): HK **Date:** 2008-04-23 **Question:** Should IVIG be used for carditis in acute rheumatic fever? **Bibliography:** Cilliers 2003

Quality assessment							Summary of findings					Importance
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect		Quality	
							IVIG	control	Relative (95% CI)	Absolute		
Cardiac disease at one year (follow-up 1 years)												
1	randomised trial	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹	none	14/27 (51.9%) ²	19/32 (59.4%) 50%	RR 0.87 (0.55 to 1.39)	77 fewer per 1000 (from 267 fewer to 232 more) 64 fewer per 1,000	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL

¹ 95 % CI 0.55 - 1.39

² 2 withdrawals

Author(s): HK **Date:** 2008-04-23 **Question:** Should IVIG be used in neonates with haemolytic disease? **Bibliography:** Gottstein 2003

Quality assessment							Summary of findings					Importance
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect		Quality	
							IVIG	control	Relative (95% CI)	Absolute		
No requiring exchange transfusions												
2	randomised trial	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	14/96 (14.6%)	48/93 (51.6%)	RR 0.28 (0.17 to 0.47)	372 fewer per 1000 (from 273 fewer to 428 fewer)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL

¹ Lack of transparent randomisation procedure, with Jadad scores ranging from 1 to 3.

Author(s): KGB **Date:** 2008-05-05 **Question:** Should IVIF versus placebo be used for Guillain-Barreé? **Bibliography:** Hughes 2006

Quality assessment							Summary of findings					Quality	Importance
							No of patients		Effect				
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	IVIF versus placebo	control	Relative (95% CI)	Absolute			
Change in disability grade 4 weeks after randomisation - not measured													
0	-	-	-	-	-	none	0/0 (0%)	0/0 (0%)	-	-		IMPORTANT	

Author(s): KGB **Date:** 2008-05-05 **Question:** Should IVIG versus no treatment be used for Guillain-Barré? **Bibliography:** Hughes 2006

Quality assessment							Summary of findings				Quality	Importance
							No of patients		Effect			
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	IVIG versus no treatment	control	Relative (95% CI)	Absolute		
Change in disability grade 4 weeks after randomisation (measured with: points; range of scores: 0-0; Better indicated by less)												
1	randomised trial	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹	none	14	7	-	MD -1.42 (-2.57 to -0.27)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	IMPORTANT

¹ Low number of participants (N=21)

Author(s): KGB **Date:** 2008-04-23 **Question:** Should IVIG vs plasma exchange be used for Guillain-Barré syndrom? **Bibliography:** Hughes 2006

Quality assessment							Summary of findings				Quality	Importance
							No of patients		Effect			
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	IVIG	plasma exchange	Relative (95% CI)	Absolute		
Change in disability grade 4 weeks after randomisation (measured with: Disability grade; range of scores: 0-0; Better indicated by less)												
5	randomised trial	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	273	263	-	MD -0.02 (-0.25 to 0.2)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT

Author(s): KGB **Date:** 2008-05-05 **Question:** Should IVIG + plasma exchange vs plasma exchange be used for Guillain-Barré? **Bibliography:** Hughes 2006

Quality assessment							Summary of findings				Quality	Importance
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect			
							IVIG + plasma exchange	plasma exchange	Relative (95% CI)	Absolute		
Change in disability grade 4 weeks after randomisation (range of scores: 0-0; Better indicated by less)												
1	randomised trial	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹	none	128	121	-	MD -0.20 (-0.54 to 0.14)	⊕⊕⊕O MODERATE	IMPORTANT

¹ Only a single study is included.

Author(s): **Date:** 2008-05-05 **Question:** Should IVIG vs immunoabsorption be used for Guillain-Barré? **Bibliography:** Hughes 2006

Quality assessment							Summary of findings				Quality	Importance
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect			
							IVIG	immunoabsorption	Relative (95% CI)	Absolute		
Change in disability grade 4 weeks after randomisation (measured with: Disability grade; range of scores: 0-0; Better indicated by less)												
1	randomised trial	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹	none	20	18	-	MD 0.00 (-0.9 to 0.9)	⊕⊕⊕O MODERATE	IMPORTANT

¹ Single study, and a low number of included patients

Author(s): **Date:** 2008-05-05 **Question:** Should IVIG + immunoabsorption vs immunoabsorption be used for Guillain-Barré? **Bibliography:** Hughes 2006

Quality assessment							Summary of findings				Quality	Importance
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect			
							IVIG + immunoabsorption	immunoabsorption	Relative (95% CI)	Absolute		
Improvement in disability grade 4 weeks after randomisation (measured with: Disability grade; range of scores: 0-0; Better indicated by less)												
1	randomised trial	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	24	13	-	MD -1.10 (-1.84 to -0.36)	⊕⊕OO LOW	IMPORTANT

¹ Inadequate allocation concealment, as reported in the the systematic review by Hughes et al.

² Only one included study with few included patients

Author(s): KGB **Date:** 2008-05-05 **Question:** Should IVIG 1 g/kg per day for 2 days vs IVIG 0.4g/kg per day for 5 days be used for Guillain-Barré? **Bibliography:** Hughes 2006

Quality assessment							Summary of findings				Quality	Importance
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect			
							IVIG 1 g/kg per day for 2 days	IVIG 0.4g/kg per day for 5 days	Relative (95% CI)	Absolute		
Change in disability grade 4 weeks after randomisation (measured with: Disability grade; range of scores: 0-0; Better indicated by less)												
1	randomised trial	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹	none	25	24	-	MD 0.27 (-0.4 to 0.94)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

¹ Single study including few patients

Author(s): HK Date: 2008-06-24 Question: Should IVIG be used in adults and children with sepsis or septic shock? Bibliography: Kreymann 2007

Quality assessment							Summary of findings				Importance	
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect			Quality
							IVIG	control	Relative (95% CI)	Absolute		
Mortality, total (follow-up median 28 days)												
15	randomised trial	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	251/756 (33.2%)	309/736 (42%)	RR 0.79 (0.69 to 0.90)	88 fewer per 1000 (from 42 fewer to 130 fewer)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Mortality, IgGAM (follow-up median 28 days)												
8	randomised trial	serious ²	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	70/279 (25.1%)	107/281 (38.1%)	RR 0.66 (0.51 to 0.84)	130 fewer per 1000 (from 61 fewer to 187 fewer)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Mortality, IgG (follow-up median 28 days)												
7	randomised trial	serious ³	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	181/477 (37.9%)	202/455 (44.4%)	RR 0.85 (0.73 to 0.99)	67 fewer per 1000 (from 4 fewer to 120 fewer)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL

¹ 4 of 15 trials double blind, randomisation concealed in 8 trials

² None of trials double blind, randomisation concealed in 3 of 8 trials.

³ 4 of 7 trials double blind, randomisation concealed in 5 trials.

Author(s): HK Date: 2008-06-24 Question: Should IVIG be used in term and preterm neonates with sepsis or septic shock? Bibliography: Kreymann 2007

Quality assessment							Summary of findings				Importance	
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect			Quality
							IVIG	control	Relative (95% CI)	Absolute		
Mortality, total (follow-up median 28 days)												
12	randomised trial	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	57/359 (15.9%)	99/351 (28.2%)	RR 0.56 (0.42 to 0.74)	124 fewer per 1000 (from 73 fewer to 164 fewer)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Mortality, IgGAM (follow-up median 28 days)												
5	randomised trial	serious ²	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	28/174 (16.1%)	58/178 (32.6%)	RR 0.50 (0.34 to 0.73)	163 fewer per 1000 (from 88 fewer to 215 fewer)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Mortality, IgG (follow-up median 28 days)												
7	randomised trial	serious ³	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	29/185 (15.7%)	41/173 (23.7%)	RR 0.56 (0.42 to 0.74)	104 fewer per 1000 (from 62 fewer to 137 fewer)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL

¹ 2 of 12 trials double blind, randomisation concealed in 2 trials.

² None of trials double blind, randomisation concealed in 1 of 5 trials.

³ 2 of 7 trials double blind, randomisation concealed in 3 trials.

Author(s): HK Date: 2008-04-23 Question: Should IVIG be used in children with Kawasaki disease? Bibliography: Oates-Whitehead 2003

Quality assessment							Summary of findings				Quality	Importance
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect			
							IVIG	control	Relative (95% CI)	Absolute		
Mortality - not reported												
Coronary artery abnormalities after 30 days												
7	randomised trial	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	286/620 (46.1%)	180/350 (51.4%)	RR 0.74 (0.61 to 0.9)	134 fewer per 1000 (from 51 fewer to 200 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Coronary artery abnormalities after 31-60 days												
7	randomised trial	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	69/621 (11.1%)	58/391 (14.8%)	RR 0.75 (0.51 to 1.1)	37 fewer per 1000 (from 73 fewer to 15 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Coronary artery abnormalities after 180+ days												
6	randomised trial	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	21/479 (4.4%)	15/242 (6.2%)	RR 0.58 (0.28 to 1.17)	26 fewer per 1000 (from 45 fewer to 11 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Coronary artery abnormalities, 100mg/kg vs 200mg/kg (follow-up 0-30 days)												
2	randomised trial	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	36/76 (47.4%)	23/86 (26.7%)	RR 1.76 (1.07 to 2.89)	203 more per 1000 (from 19 more to 505 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Coronary artery abnormalities, 100mg/kg vs 400mg/kg (follow-up 0-30 days)												
3	randomised trial	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	81/198 (40.9%)	31/203 (15.3%)	RR 2.79 (1.59 to 4.91)	274 more per 1000 (from 90 more to 598 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Coronary artery abnormalities, 200mg/kg vs 400mg/kg (follow-up 0-30 days)												
4	randomised trial	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	69/385 (17.9%)	18/238 (7.6%)	RR 2.44 (1.49 to 4)	109 more per 1000 (from 37 more to 228 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Myocardial function abnormalities - not reported												

Author(s): HK Date: 2008-04-23 Question: Should IVIG be used for presumed viral myocarditis? Bibliography: Robinson 2005

Quality assessment							Summary of findings				Quality	Importance
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect			
							IVIG	control	Relative (95% CI)	Absolute		
Event-free survival												
1	randomised trial	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	27/33 (81.8%)	26/29 (89.7%)	RR 0.91 (0.75 to 1.12)	81 fewer per 1000 (from 224 fewer to 108 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL

¹ The included study is characterized by some important limitations, for example inadequate description of withdrawals and unclear allocation concealment. Jadad score = 3

² Only one study is available, and this study is characterized by a small number of enrolled patients

Author(s): HK Date: 2008-04-23 Question: Should IVIG be used for multiple sclerosis? Bibliography: Gray 2003

Quality assessment							Summary of findings				Quality	Importance
							No of patients		Effect			
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	IVIG	control	Relative (95% CI)	Absolute		
Progression of disease - not measured												
Relapse rate - not reported												
Proportion of patients remaining relapse free at end of treatment period - not reported												

Author(s): HK Date: 2008-04-23 Question: Should IVIG be used for dermatomyositis and polymyositis? Bibliography: Choy 2005

Quality assessment							Summary of findings				Quality	Importance
							No of patients		Effect			
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	IVIG	control	Relative (95% CI)	Absolute		
Improvement in muscle strength after 3 months (follow-up 3 months; measured with: Muscle strength score; range of scores: 0-0; Better indicated by more)												
1	randomised trial	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious ¹	none	8	7	-	MD 9.5 (4.33 to 14.67)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT

¹ One study, and only 15 patients in total (N=8/7 ivig/placebo)

Author(s): HK Date: 2008-04-23 Question: Should IVIG be used for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy? Bibliography: van Schaik 2002

Quality assessment							Summary of findings				Quality	Importance
							No of patients		Effect			
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	IVIG	control	Relative (95% CI)	Absolute		
Proportion of patients with significant improvement in disability within 1 month after onset of treatment												
4	randomised trial	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	36/77 (46.8%)	10/68 (14.7%)	RR 3.17 (1.74 to 5.75)	319 more per 1000 (from 109 more to 698 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Proportion of patients with improvement of >= 1 point on Rankin scale												
3	randomised trial	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	16/51 (31.4%)	5/42 (11.9%)	RR 2.47 (1.02 to 6.01)	175 more per 1000 (from 2 more to 596 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	

Author(s): HK **Date:** 2008-04-23 **Question:** Should IVIG be used for multifocal motor neuropathy? **Bibliography:** van Schaik 2005

Quality assessment							Summary of findings				Quality	Importance
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect			
							IVIG	control	Relative (95% CI)	Absolute		
Proportion of patients with significant improvement in disability 2-4 weeks after last treatment												
3	randomised trial	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹	none	7/18 (38.9%)	2/18 (0%)	RR 3 (0.89 to 10.12)	0 more per 1,000	⊕⊕⊕O MODERATE	IMPORTANT

¹ All three studies are rather small

Author(s): HK **Date:** 2008-04-23 **Question:** Should IVIG vs methylprednisolone be used for MG exacerbation? **Bibliography:** Gajdos 2006

Quality assessment							Summary of findings				Quality	Importance
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect			
							IVIG	methylprednisolone	Relative (95% CI)	Absolute		
Change in strength/fatigue score (patients treated for exacerbation) (measured with: Change on two most abnormal items of QMGs¹; range of scores: 0-0; Better indicated by less)												
1	randomised trial	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	none	15	18	-	MD -0.42 (-0.2 to 0.36)	⊕⊕⊕O MODERATE	IMPORTANT

¹ QMGs: quantified myasthenia gravis score

² 95 % CI -1.20 to 0.36

Author(s): HK **Date:** 2008-04-23 **Question:** Should IVIG 1g/kg vs IVIG 2g/kg be used for MG exacerbation? **Bibliography:** Gajdos 2006

Quality assessment							Summary of findings				Quality	Importance
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect			
							IVIG 1g/kg	IVIG 2g/kg	Relative (95% CI)	Absolute		
Change in strength/fatigue score (patients treated for exacerbation) (Copy) (Copy) (measured with: Change in MMS between day 0 and day 15; range of scores: 0-0; Better indicated by more)												
1	randomised trial	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹	none	87	81	-	MD 3.84 (-0.98 to 8.66)	⊕⊕⊕O MODERATE	IMPORTANT

¹ See 95 % CI

Author(s): HK **Date:** 2008-04-23 **Question:** Should IVIG vs plasma exchange be used for myasthenia gravis? **Bibliography:** Gajdos 2006

Quality assessment							Summary of findings				Quality	Importance
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect			
							IVIG	plasma exchange	Relative (95% CI)	Absolute		
Improvement by at least 1 grade on functional scale (patients treated for chronic MG) - not reported												
Change in strength/fatigue score (patients treated for exacerbation) (measured with: Change in MMS score between day 0 and day 15; range of scores: 0-0; Better indicated by more)												
1	randomised trial	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹	none	46	41	-	MD -1.00 (-7.72 to 5.72)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

¹ One study only

Author(s): HK **Date:** 2008-04-23 **Question:** Should IVIG vs placebo be used for chronic myasthenia gravis? **Bibliography:** Gajdos 2006

Quality assessment							Summary of findings				Quality	Importance
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect			
							IVIG	placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
Improvement by at least 1 grade on functional scale (patients treated for chronic MG) (Copy) (range of scores: 0-0; Better indicated by more)												
1	randomised trial	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹	none	6	9	-	MD -1.60 (-1.92 to 5.12)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

¹ See 95 % CI of effect