

Medicinrådets
behandlingsvejledning
vedrørende
immunglobulinsubstitution
ved sekundær immundefekt

Beh



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger. Behandlingsvejledningerne indeholder vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige at behandle patienter med inden for et terapiområde. De danner dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for behandling af patienter på tværs af sygehuse og regioner. Medicinrådet angiver kliniske rækkefølger af de inkluderede lægemidler på baggrund af en redegørelse for evidensen for klinisk effekt og sikkerhed.

Om Medicinrådets behandlingsvejledning

I *Medicinrådets behandlingsvejledning* er datagrundlaget og analyserne, der danner baggrund for Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler, beskrevet. Arbejdet tager udgangspunkt i den [protokol for behandlingsvejledningen](#), som Medicinrådet tidligere har udarbejdet. I behandlingsvejledningen tager Medicinrådet stilling til, om der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne, eller om to eller flere af disse kan ligestilles.

Medicinrådets behandlingsvejledning danner baggrund for Medicinrådets lægemiddelrekommandation til regionerne.

Se *Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde* for yderligere information. Du finder denne på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato 6. oktober 2023

Dokumentnummer 179086

Versionsnummer 1.0

©Medicinrådet, 2023
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 6. oktober 2023



Medicinrådets behandlingsvejledning

Baggrund

Medicinrådet har besluttet at udarbejde behandlingsvejledninger for anvendelse af immunglobuliner inden for sygdomsområder, hvor der er et væsentligt forbrug og potentiale for mere ensartet behandling på tværs af regioner. Denne behandlingsvejledning omfatter immunglobulinsubstitution ved **sekundære immundefekter (SID)**.

Behandlingsvejledningen har fokus på:

- Hvilke patienter skal tilbydes behandling med immunglobulin?
- Hvilke lægemidler kan ligestilles?
- Kriterier for skift mellem forskellige immunglobuliner, dosisjustering og seponering.

Immunglobulin er tilgængelig i intravenøs (IVIG) eller subkutan form (SCIG). Begge administrationsformer anvendes til behandling af sekundære immundefekter (SID) med hypogammaglobulinæmi. Effekten af IVIG og SCIG kan ligestilles med anvendelse af gram til gram substitution ved skift mellem de to formuleringer. De to administrationsformer adskiller sig dog på flere områder bl.a. med hensyn til den praktiske anvendelse, bivirkninger og patientpræferencer.

SCIG findes både i en almindelig og faciliteret form (fSCIG), hvor man kan give en større dosis ad gangen. FSCIG indgives kun gang om måneden, hvor almindelig SCIG typisk skal gives ca. en gang om ugen.

Hvilke patienter skal tilbydes behandling med immunglobulin?

Medicinrådet har gennemgået evidensen for henholdsvis patienter med maligne hæmatologiske sygdomme (herunder CLL, MM, non-Hodgkins lymfom) og for patienter, der gennemgår allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT).

Patienter med maligne hæmatologiske sygdomme

Ved maligne hæmatologiske sygdomme og SID har kun 8 randomiserede studier undersøgt effekten af immunglobulin ift. placebo eller ingen behandling. Studierne er ældre studier med få patienter og afspejler på mange måder ikke nuværende praksis. De studier, der trods alt er fundet, viser en dokumenteret klinisk relevant effekt af immunglobulin med henblik på reduktion af infektioner (alvorlige og klinisk dokumenterede) hos patienter med hypogammaglobulinæmi betydeligt under normalniveau (IgG < 4 g/L, jf. de EMA-godkendte indikationer). Evidensen hos patienter med mildere hypogammaglobulinæmi, men tidligere infektionshistorik (defineret forskelligt i studierne), er mindre klar.



I de få studier, der har opgjort mortalitet, blev der ikke påvist en forskel.

Forekomsten af alvorlige bivirkninger er sparsomt rapporteret, men er generelt få, og overstiger ikke den mindste klinisk relevante forskel. Estimaterne for såvel alvorlige som alle opgjorte bivirkninger er meget usikre pga. få patienter i studierne.

Der foreligger kun data for livskvalitet fra et enkelt studie, som tyder på en positiv effekt af SCIG sammenlignet med ingen behandling. Det er dog uvist, om forskellen er klinisk relevant.

Allogen HSCT

Der er fundet tre randomiserede studier, hvoraf det ene er et opfølgingsstudie. Samlet ses en klinisk relevant reduktion i alvorlige infektioner (herunder sepsis) samt klinisk dokumenterede lokale infektioner (infektionstegn i et begrænset område med eller uden positiv mikrobiologi) ved kortvarig profylaktisk IVIG-behandling (første 100 dage) efter allogen transplantation hos patienter med normal IgG-niveau. Der er ingen dokumentation for forskel i mortalitet, og der er ikke fundet studier af livskvalitet. I opfølgingsstudiet, hvor patienterne ophørte behandlingen efter 1 år, blev der efterfølgende fundet signifikant højere infektionsrater, sammenholdt med ubehandlede patienter. Forekomsten af alvorlige bivirkninger er generelt ikke opgjort i studierne. Rapporterede bivirkninger blev beskrevet som milde til moderate.

Den infektionsprofylaktiske effekt af immunglobulinbehandling ved allogen HSCT er udelukkende undersøgt i ældre studier, som særligt sigter mod at forebygge CMV-infektion, hvilket ikke afspejler den nuværende kliniske praksis. Immunglobulinbehandling anvendes ikke rutinemæssigt i dag, hvor der er indført forbedret diagnostik og anti-mikrobiel profylakse.

Hvilke lægemidler kan ligestilles?

Medicinerådet anbefaler SCIG fremfor IVIG, da de fleste patienter vil foretrække SCIG som hjemmebehandling frem for månedlige sygehusbesøg til administration af IVIG. Samtidig kræver hjemmebehandling med SCIG mindre kapacitet på sygehusene end behandling med IVIG.

IVIG kan overvejes fremfor SCIG i følgende situationer:

- Forventning om kort behandlingsvarighed.
- Behov for meget høje doser immunglobulin, der er vanskelige at administrere subkutant.
- Hudproblemer, der gør, at lægemidlet ikke kan anvendes subkutant.
- Problemer eller utryghed ved selvinjektion (fx hos skrøbelige patienter).

Medicinerådet vurderer, at de tre IVIG-præparater i tabel 1 er klinisk ligestillede gram til gram til alle patienter, hvor der er indikation for at anvende IVIG fremfor SCIG.



Medicinerådet vurderer også, at de tre SCIG-præparater i tabel 1, som udgangspunkt er klinisk ligestillede gram til gram til 70 % af nystartede patienter i SCIG-behandling.

Hos små børn er det dog vanskeligt at anvende fSCIG (HyQvia) pga. det meget store volumen, der skal gives ad gangen. Derfor foretrækkes almindelig SCIG givet ca. en gang om ugen til disse patienter. Herudover kan der være hensyn til compliance eller andre hensyn til patienten, herunder patientpræferencer, der gør, at det er mere hensigtsmæssigt at anvende en behandling, der gives månedlig, fremfor ugentlig.

Tabel 11. Klinisk ligestillede immunglobuliner til ved SID

	Lægemiddel	Ligestillede doser
Anvend til 70 % af populationen*	SCIG eller fSCIG Cutaquig, Hizentra, HyQvia ¹	1 gram: 1 gram
Overvej	IVIG Kiovig, Octagam, Privigen	1 gram: 1 gram

IVIG: Intravenøs immunglobulin. SCIG: Subkutan immunglobulin. fSCIG: Faciliteret subkutan immunglobulin.
*Procentsatsen beskriver den andel af populationen, der som minimum bør begynde behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i rekommandationen.

Øvrige forhold

Kriterier for opstart af behandling

Inden stillingtagen til opstart af immunglobulinsubstitution bør følgende være opfyldt:

- Patienten er vaccineret iht. nationale anbefalinger for patienter med sekundær immundefekt (årlig influenza- og adækvat pneumokok-vaccination).
- Antibiotikaprofylakse med målrettet antibiotika er overvejet hos patienter med kendt organspecifik fokus (fx fokus i urinveje, kendte bronkiektasier og gentagne lungeinfektioner).

Opstartskriterier for immunglobulin ved hæmatologisk sygdom

- Patienter med vedvarende hypogammaglobulinæmi (IgG < 4 g/L) og svære eller tilbagevendende verificerede bakterielle infektioner.

Herudover vurderer fagudvalget, at immunglobulin kan overvejes til:

- Patienter med IgG < 6 g/L (eller under den nedre grænse for det aldersrelaterede referenceområde), hvor klinikerne skønner, at lavt IgG har været en afgørende enkeltfaktor for udvikling af infektion, og patienten inden for de sidste 6 måneder har haft:
 - mindst to alvorlige indlæggelseskrævende bakterielle infektioner, eller
 - mindst ét tilfælde af livstruende bakteriel sepsis, eller



- mindst to verificeret antibiotikakrævende bakterielle infektioner.

Denne vurdering bør inddrage følgende:

- Er antibiotika profylakse forsøgt?
- Immunglobulin substitution medfører primært forbedret immunitet mod infektioner forårsaget af kapselbærende bakterier som pneumokokker.
- Vurdering af patientens totale immunitetskompetence ud over hypogammaglobulinæmi, fx samtidig intensiv immunsupprimerende behandling, og kemoterapi-associeret mucositis
- Mulighed for reversibilitet af hypogammaglobulinæmi og anden immunparese.
- Funktionel B-celleimmunitet vurderet ud fra vaccinationsrespons for pneumokok- og difteri/tetanus-vaccination.
- Recidiverende ikke- alvorlige infektioner er ikke sufficient indikation.
- Primær profylakse med immunglobulin anbefales ikke.

Hos patienter, der har en IgG-M-komponent, er det totale IgG-niveau ikke et retvisende udtryk for den humorale immunfunktion. Her kan dokumentation af en generel immunparese træde i stedet for lavt IgG. Det totale IgG-niveau som markør for reel immunparese bør vurderes kritisk, da normal eller høj IgG også kan skyldes monoklonal IgG-forhøjelse og/eller inflammation. I disse tilfælde kan niveauet af IgM, IgA, kappa/lambda kæde ratio og b-lymfocyt antal samt andre immunologiske undersøgelser bidrage til vurdering af IgG-niveauet som markør for B-celle-funktion.

Opstartskriterier for immunglobulin efter alloge HSCT

- Patienter, der gennemgår alloge HSCT med betydelig hypogammaglobulinæmi IgG < 4 g/L uanset hyppigheden og sværhedsgraden af infektioner.

Opstartskriterier for immunglobulin hos patienter med hypogammaglobulinæmi, der ikke har hæmatologisk sygdom eller har gennemgået HSCT

- Immunglobulinsubstitution kan overvejes i særlige situationer til patienter med sekundær immundefekt og hypogammaglobulinæmi, der ikke er relateret til hæmatologisk sygdom eller HSCT.

Vurdering af disse patienter fordrer specialiseret udredning i samarbejde indbefattende undersøgelse af vaccinationsrespons og udvidet immunologisk undersøgelse i samarbejde med klinisk immunologi.

Herudover gælder som udgangspunkt de samme kriterier for opstart af immunglobulin som for patienter med hæmatologisk sygdom, dvs.:

- Patienter med vedvarende hypogammaglobulinæmi (IgG < 4 g/L) og svære eller tilbagevendende verificerede bakterielle infektioner.

Herudover vurderer fagudvalget, at immunglobulin kan overvejes til:



- Patienter med IgG < 6 g/L (eller under den nedre grænse for det aldersrelaterede referenceområde), hvor klinikerne skønner, at lavt IgG har været en afgørende enkeltfaktor for udvikling af infektion, og patienten inden for de sidste 6 måneder har haft:
 - mindst to alvorlige indlæggelseskrævende bakterielle infektioner, eller
 - mindst ét tilfælde af livstruende bakteriel sepsis, eller
 - mindst to verificeret antibiotikakrævende bakterielle infektioner.

Denne vurdering bør inddrage følgende:

- Er antibiotika profylakse forsøgt?
- Immunglobulinsubstitution medfører primært forbedret immunitet mod infektioner forårsaget af kapselbærende bakterier som pneumokokker.
- Vurdering af patientens totale immunitetskompetence ud over hypogammaglobulinæmi, fx samtidig intensiv immunsupprimerende behandling, og kemoterapi-associeret mucositis
- Mulighed for reversibilitet af hypogammaglobulinæmi og anden immunparese.
- Funktionel B-celleimmunitet vurderet ud fra vaccinationsrespons for pneumokok- og difteri/tetanus-vaccination.
- Recidiverende ikke-alvorlige infektioner er ikke sufficient indikation.
- Primær profylakse med immunglobulin anbefales ikke.

Monitorering af effekt

Før stillingtagen til opstart af immunglobulinsubstitution måles patientens IgG-niveau, og patientens infektionshistorik vurderes og dokumenteres.

Serum IgG målt ved to forskellige tidspunkter med et interval på mindst 3 uger med mindst én prøve taget, når patienten ikke har en aktiv infektion). Serumniveauer af IgA og IgM bør også måles, da de kan være vejledende for, om der er sket remission af generel immunparese, da immunparesen afficerer alle immunglobulinklasser (og serum IgG holdes "kunstigt" oppe af behandlingen med IgG).

Vurdering af patientens infektionshistorik omfatter:

- Antal dokumenterede infektioner de seneste 12 måneder
- Infektionstype (organ, mikroorganisme)
- Sværhedsgrad (indlæggelseskrævende, livstruende, sepsis mv).

Samme parametre samt bivirkninger vurderes og dokumenteres efter 3 og 6 måneder, hvor der tages stilling til, om behandlingen skal fortsætte, evt. med dosisjustering iht. mål for IgG-niveau, eller pauseres (se afsnit om seponering).

Ved fortsat behandling ud over 6 måneder vurderes effekt og bivirkninger hver 6. måned.



Dosisjustering

Dosis justeres med henblik på at opnå en kumulativ månedlig dosis i størrelsesordenen 0,4 til 0,8 g/kg (2,0 til 4,0 ml/kg) legemsvægt med henblik på at stille mod en IgG-dalværdi på 6 g/l. IgG-dalniveauerne bør måles og vurderes i forening med patientens kliniske respons. Hvis patienten fortsat oplever alvorlige infektioner, overvejes justering af dosis og/eller behandlingsintervallet for at tilstræbe en IgG-dalværdi mellem 6 og 8 g/L. Højere værdier anbefales ikke. Dosisreduktion kan forsøges hos patienter, der ligger højt i dette interval og har været fri for bakterielle infektioner de sidste 6-12 måneder.

Kriterier for seponering

Opfølgning på effekt og bivirkninger skal indledningsvis ske hhv. 3 og 6 måneder efter, behandlingen med immunglobulin er iværksat. Ved denne opfølgning tages stilling til, om behandlingen skal fortsætte, pauseres eller seponeres (se afsnit 6.2).

Hvis behandlingen fortsætter ud over 6 måneder, skal opfølgning herefter ske hver 6. måned, hvor der hver gang tages stilling til, om behandlingen skal fortsætte, pauseres eller seponeres.

Pausering

Pausering af behandlingen med immunglobulin kan med fordel overvejes i sommerperioden (fx 1. maj til 1. oktober) da risikoen for luftvejsinfektioner er lavere i denne periode sammenlignet med vinterhalvåret. Ved recidiv af infektioner kan opstart af antibiotika-profylakse overvejes som alternativ fremfor at genopstarte behandlingen med immunglobulin (se afsnit 6.1).

Seponering

Seponering af behandlingen med immunglobulin bør forsøges 6-12 måneder efter, behandlingen er opstartet. Det er vigtigt, at vintermånedene, hvor luftvejsinfektioner er hyppigere, indgår i behandlingsperioden, for at effekten af behandlingen kan vurderes. Ved recidiv af infektioner kan behandlingen genoptages.

Under immunglobulinsubstitution kan IgG ikke anvendes isoleret som markør for B-celle-niveau/funktion. Immunglobulinpræparater indeholder minimale mængder af IgM og IgA, og monitorering heraf i kombination med måling af antal B-celler kan derfor anvendes som markør for B-celle-funktion/antal. Stigning i IgA og/eller IgM kan således understøtte forsøg på seponering/pausering af immunglobulin.

Skift mellem præparater

Ved skift mellem forskellige IVIG og/eller SCIG anvendes gram til gram-substitution.

Manglende effekt

Ved manglende effekt, som ikke skyldes inadækvat stigning i IgG ved anvendelse af et specifikt præparat, bør der ikke skiftes til et andet præparat, da der er tale om en klasseeffekt. Det gælder også mellem IVIG og SCIG.



Bivirkninger

Bivirkninger kan være indikation for at skifte mellem IVIG og SCIG, da bivirkningsprofilerne er forskellige. Ved IVIG ses typisk bivirkninger som feber, kulderystelser og rygsmerter, mens bivirkninger ved SCIG typisk er lokale reaktioner som ødemer og andre reaktioner på injektionsstedet, og mindre hyppigt systemiske infektioner.

Praktiske forhold

Skift kan umiddelbart foretages imellem de forskellige IVIG-præparater, der administreres på sygehus.

Mange patienter, som er opstartet med IVIG på sygehus, kan med fordel skifte til SCIG som vedligeholdelsesbehandling.

Ved skift hos patienter i hjemmebehandling med SCIG skal der tages højde for forskelle i styrker, injektionsvolumen, infusionshastighed og håndtering af de forskellige præparater og pumper. Det gælder både ved skift mellem de almindelig SCIG og særligt ved skift mellem almindelig og faciliteret SCIG, hvor injektionsvolumen er meget større.

Skift mellem SCIG-præparaterne kræver derfor betydelige ressourcer, da patienten skal oplæres i at anvende et nyt præparat. Ved skift af rene økonomiske årsager skal der derfor tages højde for de ekstra omkostninger og besvær for patient og sygehus, som skiftet er forbundet med.

Udbudsaftalerne indgås typisk for 4 år ad gangen, da der er særlige omstændigheder vedr. disse aftaler.

Set i lyset af, at man tilstræber kortvarig behandling, seponeringsforsøg efter 6-12 måneder, og ved fortsat behandling, fornyet stillingtagen hver 6. måned, vurderer fagudvalget, at der skal en betydelig besparelse til at opveje de ressourcer og ulemper, der vil være ved at skifte patienterne.



Medicinrådets evidensgennemgang



Indholdsfortegnelse

1.	Begreber og forkortelser	12
2.	Baggrund	13
3.	Introduktion	13
3.1	Sekundære immundefekter (SID)	13
3.1.1	Incidens og prævalens	15
3.2	Behandling af sekundær immundefekt.....	15
3.3	Lægemidlerne	16
4.	Metoder	18
4.1	Kliniske spørgsmål.....	18
4.1.1	Evidens ift. placebo	18
4.1.2	Evidens ift. forebyggende behandling med antibiotika	18
4.1.3	Evidens for forskelle imellem immunglobulinerne	18
4.1.4	Effekt mål	19
4.2	Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler.....	20
4.2.1	Patientværdier og præferencer	20
4.3	Øvrige forhold vedrørende behandlingen	20
4.4	Klinisk sammenligningsgrundlag	20
4.5	Litteratursøgning og udvælgelse af litteratur	20
4.5.1	Udvælgelse af litteratur	20
4.6	Dataekstraktion.....	21
4.7	Kvalitetsvurdering af evidensen.....	21
4.8	Databehandling og analyse.....	21
5.	Resultater	21
5.1	Identificeret litteratur	21
5.2	Beskrivelse af studier	22
5.2.1	Metaanalyser	22
5.2.2	RCTs.....	26
5.3	Resultater pr. effekt mål	28
5.3.1	Immunglobuliner ift. placebo	28
5.3.2	Immunglobulin vs. forebyggende behandling med antibiotika	41
5.3.3	Immunglobulin i forskellig formulering eller dosis	42
5.3.4	Observationelle studier.....	44
5.3.5	Evidensens kvalitet	45
5.4	Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler.....	46
5.5	Samlet klinisk rækkefølge af lægemidler	47
6.	Øvrige forhold	48



6.1	Kriterier for opstart af behandling	48
6.1.1	Baggrund for opstartskriterier	50
6.2	Monitorering af effekt	52
6.3	Kriterier for seponering	52
6.3.1	Baggrund for seponeringskriterierne.....	53
6.4	Skift mellem præparater	53
7.	Referencer	55
8.	Sammensætning af fagudvalg	58
9.	Versionslog	60
10.	Bilag.....	61
	Bilag 1: Søgestrengene	61
	Bilag 2: Prismadiagrammer	73
	Bilag 3: Liste over inkluderede studier	74
	Bilag 4: Liste over ekskluderede artikler efter fuldtekstscrening	76
	Bilag 5: Observationelle studier	79
	Bilag 6: Risiko for bias.....	81
	Bilag 7: AMSTAR-vurdering	83



1. Begreber og forkortelser

CI:	Konfidensinterval
CIDP:	Kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
fSCIG:	Faciliteret subkutan immunglobulin
GRADE:	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
Ig:	Immunglobulin
IVIG:	Intravenøst immunglobulin
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
MMN:	Multipel motorisk neuropati
PID:	Primære immundefekter
SCIG:	Subkutan immunglobulin
SID:	Sekundære immundefekter



2. Baggrund

Denne behandlingsvejledning vedrørende immunglobuliner til immunglobulinsubstitution ved **sekundære immundefekter** (SID) er udarbejdet af Medicinrådets fagudvalg vedrørende immunglobulinsubstitution. Medicinrådet besluttede den 10. oktober 2018 at udarbejde behandlingsvejledninger for anvendelse af immunglobuliner inden for udvalgte sygdomsområder, hvor der er et væsentligt forbrug og potentiale for mere ensartet behandling på tværs af regioner.

Fokus for behandlingsvejledningen er:

- Hvilke patienter skal tilbydes behandling med immunglobulin (præcisering af målgruppen)?
- Hvilke subkutane og intravenøst administrerede immunglobuliner kan ligestilles til behandling af målgruppen og i hvilke doser?
- Kriterier for skift mellem lægemidler, dosisjustering og seponering.

Medicinrådet godkendte en opdateret [protokol for behandlingsvejledningen](#) den 25. august 2022.

Medicinrådet har tidligere udarbejdet [en behandlingsvejledning kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati \(CIDP\)](#), samt en [protokol for behandling af primære immundefekter](#).

3. Introduktion

3.1 Sekundære immundefekter (SID)

SID defineres som immundefekt, der skyldes udefra kommende faktorer som fx kemoterapi, transplantation og HIV-1. En vigtig gruppe af SID er patienter med lavt niveau af serum IgG (hypogammaglobulinæmi) og hyppige infektioner.

SID kan optræde som følge af hæmatologiske sygdomme (fx kronisk lymfatisk leukæmi (CLL) eller knoglemarvskræft (myelomatose)) eller som følge af behandlinger, der påvirker B-cellerne i immunsystemet fx kemoterapi, B-celle depleterende antistoffer og allogen stamcelletransplantation. SID med hypogammaglobulinæmi er karakteriseret ved nedsat evne til at danne funktionelle immunglobuliner, herunder immunglobulin G (IgG), hvilket medfører betydeligt øget infektionstendens. Tilstanden er ofte permanent, men patientens evne til at danne immunglobuliner kan i nogle tilfælde bedres med tiden, som fx ved bedring af underliggende sygdom eller ved seponering af behandling, som påvirker immunsystemet.



Tabel 3-1. Årsager til sekundære immundefekter (SID) med hypogammaglobulinæmi

Årsag
Hæmatologiske sygdomme
Akut leukæmi
Kronisk lymfatisk leukæmi (CLL)
Knoglemarvskræft (MM)
Non Hodgkins Lymfom
Andre hæmatologiske sygdomme
Behandlinger, der påvirker immunsystemets B-celler
Kemoterapi
Anti-CD20 antistoffer (fx rituximab)
Andre B-celle og plasmacelledepleterende lægemidler
CAR-T*, targeterede behandlinger (Bruton tyrosin kinase inhibitor (BTK-i)), B-celle lymfom 2 – inhibitor (BCL-2i), m.m.
Tab af immunglobuliner
Proteintabende enteropati
Nefrotisk syndrom
Efter nylig hjerteoperation hos børn
Sekundært til medfødt tarmlidelse hos børn
Andre sygdomme, som medfører excessivt proteintab
Allogen stamcelletransplantation

*CAR-T: T-lymfocytter, som er genetisk manipuleret til at udtrykke en kimær antigenreceptor (CAR), rettet imod et overfladeantigen på en tumorcelle.



På grund af den øgede infektionstendens har patienter med SID risiko for alvorlige infektioner, flere hospitalsindlæggelser, påvirkning af livskvalitet og potentielt øget risiko for død som følge af infektioner.

Andre årsager til SID, ud over hæmatologisk sygdom og behandlinger, der påvirker B-cellerne i immunsystemet, er sygdomme, som medfører tab af immunglobuliner, fx proteintabende enteropati. Disse sygdomme indgår ikke som en del af denne behandlingsvejledning og vil derfor ikke blive omtalt nærmere i det følgende.

3.1.1 Incidens og prævalens

Antallet af patienter med SID og dermed potentielt behov for immunglobulinsubstitution er stigende i takt med, at der er kommet bedre behandlingsmuligheder og dermed længere overlevelse. Sygdommene behandles i flere linjer, hvilket medfører øget kumulativ påvirkning af immunsystemet.

De største patientgrupper udgøres af patienter med myelomatose (MM) eller kronisk lymfatisk leukæmi (CLL). Dertil kommer patienter inden for andre diagnoser, som pga. deres grundsygdom eller behandling har behov for forbigående eller længerevarende behandling med immunglobuliner fx grundet behandling med anti-CD20-antistoffer eller ved stamcelletransplantation. Andre behandlinger, der påvirker immunsystemets B-celler, omfatter kemoterapi, CAR-T samt targeterede behandlinger i form af Bruton tyrosinkinase-inhibitor og B-celle lymfom-2-inhibitor. Fagudvalget erfarer, at der især ses et stigende antal patienter, der udvikler hypogammaglobulinæmi efter behandling med anti-CD-20-antistoffer og tilsvarende antistof typer, fx anti-CD38-antistof (fx daratumumab). Fagudvalget vurderer, at der er ca. 1.000 voksne og 25-30 børn med sekundær immundefekt, der får behandling med immunglobuliner. Patienter, der får det som følge af behandling, der påvirker B-cellernes funktion samt efter allogen stamcelletransplantation, udgør en mindre del, sidstnævnte vurderes af fagudvalget som højst 10 %.

3.2 Behandling af sekundær immundefekt

Formålet med immunglobulinsubstitution er at korrigere serum IgG og derigennem reducere antallet af infektioner – særligt de alvorlige og indlæggelseskrævende infektioner med potentiel mulighed for at øge overlevelsen og forbedre patienternes livskvalitet.

Behandlingsbehovet afgøres i dansk klinisk praksis ved måling af lavt IgG (under referenceniveauet – se tabel 3-2) og ved dokumentation for øget infektionstendens. Hos patienter med en IgG-M-komponenter det totale IgG-niveau ikke er et retvisende udtryk for den humorale immunfunktion. Det totale IgG-niveau som markør for reel immunparese bør vurderes kritisk, da normal eller høj IgG også kan skyldes monoklonal IgG-forhøjelse og/eller inflammation. I disse tilfælde kan niveauet af IgM, IgA, kappa/lambda kæde ratio og b-lymfocyt antal samt andre immunologiske undersøgelser bidrage til vurdering af IgG-niveauet som markør for B-celle-funktion.



Tabel 3-2. Danske [referenceintervaller](#) for IgG

Alder	Serum-værdier
0 d - 14 d:	3,2-14,1 g/L
14 d - 1 år:	1,1-7,0 g/L
1 år - 4 år:	3,2-11,5 g/L
4 år - 10 år:	5,4-13,6 g/L
10 år - 18 år:	6,6-15,3 g/L
Kvinder 18 - 50 år:	6,9-15,7 g/L
Kvinder > 50 år:	6,1-14,9 g/L
Mænd > 18 år:	6,1-14,9 g/L

Et alternativ til immunglobulinsubstitution kan være forebyggende behandling med bredspektret antibiotika. Det er uvist, om effekten er bedre end immunglobulinsubstitution, og ved langvarigt brug indebærer det risiko for udvikling af resistente bakteriestammer, gennembrudsinfektioner med alvorlige antibiotikaresistente mikroorganismer, allergiske reaktioner samt påvirkning af tarmfloraen.

Der har derfor indtil videre været national konsensus om, at patienter med SID med IgG under referenceniveau eller generel immunparese og klinisk betydende infektioner bør tilbydes substitutionsbehandling med immunglobuliner [1].

3.3 Lægemidlerne

Behandlingsvejledningen omfatter markedsførte immunglobuliner til intravenøs (IVIG) eller subkutan (SCIG) administration, som vist i tabel 3-3. HyQvia skiller sig ud, fordi det indeholder enzymet hyaluronidase, som gør det muligt at absorbere en større mængde af lægemidlet, hvormed dosisintervallet kan forlænges.

Tabel 3-3. Overblik over de lægemidler, der indgår i behandlingsvejledningen

Lægemidler	Godkendt indikation	Vedligeholdelsesdosis iht. produktresumé
Intravenøs immunglobulin (IVIG)		
Kiovig 100 mg/ml	Substitutionsbehandling ved sekundære immundefektsygdomme (SID) hos voksne, børn og unge (0-18 år) med svære eller tilbagevendende infektioner, ineffektiv antimikrobiel behandling og enten dokumenteret, specifikt antistofsvigt (PSAF)* eller serum-IgG-niveau på <4 g/l.	0,2-0,4 g/kg hver 3. til 4. uge Dosisregimet skal tilstræbe en dalværdi på mindst 6 g/l eller inden for det normale referenceinterval for populationsalderen.
Octagam 100 mg/ml		
Privigen 100 mg/ml		



Lægemidler	Godkendt indikation	Vedligeholdelsesdosis iht. produktresumé
Subkutan immunglobulin (SCIG)		
Hizentra 200 mg/ml	Substitutionsbehandling ved sekundære immundefektsygdomme (SID) hos voksne, børn og unge (0-18 år) med svære eller tilbagevendende infektioner, ineffektiv antimikrobiel behandling og enten dokumenteret, specifikt antistofsvigt (PSAF)* eller serum-IgG-niveau på <4 g/l.	0,1-0,2 g/kg/uge, (kumulativt 0,4-0,8 g/kg pr. måned) Dosisregimet skal tilstræbe en dalværdi på mindst 6 g/l eller inden for det normale referenceinterval for populationsalderen.
Cutaquig 165 mg/ml		0,1-0,2 g/kg/uge, givet som 1-2 dosis pr. uge
HyQvia 100 mg/ml		0,2-0,4 g/kg hver 3. til 4. uge (Faciliteret subkutan injektion)

*PSAF = Ikke at være i stand til at opbygge et tilstrækkeligt immunrespons på pneumokok polysaccharid- og polypeptid antigenvacciner med mindst en fordobling i IgG-antistoftiter.

I produktresuméet for fx Cutaquig fremgår det, at den anbefalede dosis administreret i gentagne intervaller (ca. én gang ugentligt) har til formål at opnå en kumulativ månedlig dosis i størrelsesordenen 0,2-0,4 g/kg (1,2-2,4 ml/kg).

I dansk klinisk praksis er de hyppigst anvendte doseringer til både børn og voksne:

IVIg 0,2-0,4 g/kg/4. uge (individuel dosis, varierende fra 0,2-0,8 g/kg hver 4. til 6. uge)

- SCIG 0,05-0,1 g/kg/uge (0,1- 0,2 g/kg/uge)
- fSCIG 0,2-0,4 g/kg/4. uge (0,4-0,8 g/kg/måned).

Behandlingen med IVIG eller SCIG kan indledes med den dosis immunglobulin, som man planlægger at give som vedligeholdelsesbehandling. Ved fSCIG opstartes med en fjerdedel af dosis med ugentlige intervaller, der efterfølgende optrappes til fuld dosis med 3-4 ugers interval.

Dosis og administrationshyppighed kan med fordel tilpasses tilgængelige pakningsstørrelser. SCIG gives som regel 1 gang om ugen, men kan variere (fx hver 5.-10. dag), så man undgår spild af rester fra åbne hætteglas. I enkelte klinikker er praksis opstart med fast dosis på 20 g IVIG uanset vægt, da man derved undgår at skulle kassere resten af infusionsvæsken i en pakning og dermed undgår medicinspild. I stedet justerer man efterfølgende på længden af dosisintervallet.

Ifølge produktresuméerne for Hizentra, Privigen og HyQvia bør doseringen føre til et IgG-dalniveau (målt inden den næste infusion) på mindst 6 g/L eller indenfor det normale referenceområde for køn og aldersgruppen (se tabel 3-2) [2-4]. Dalniveauerne bør måles og vurderes i forening med patientens kliniske respons. I praksis måles niveauer ved hver kontrol, men kan først anvendes efter 3-5 infusioner. Afhængigt af det kliniske respons



(fx infektionshyppighed) kan der overvejes justering af dosis og/eller behandlingsintervallet for at tilstræbe højere dalniveauer, da nogle patienter har brug for at ligge højere i serumkoncentration for at opnå tilstrækkelig beskyttelse.

4. Metoder

Denne systematiske litteraturgennemgang er udarbejdet med udgangspunkt i metoder beskrevet i Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde, version 1.1, og er baseret på protokollen, som blev godkendt af Medicinrådet den 25. august 2023.

Medicinrådet bruger kliniske spørgsmål til at sammenligne effekt og sikkerhed af lægemidler til den samme patientgruppe. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen (population), af de lægemidler, Medicinrådet undersøger (interventioner og komparatorer), og af effektmålene.

Den systematiske litteraturgennemgang tager afsæt i de kliniske spørgsmål, der blev fastsat i protokollen, og fremgår af afsnit 4.1.

4.1 Kliniske spørgsmål

I protokollen var det kliniske spørgsmål oprindeligt formuleret således:

Er der klinisk betydende forskelle på immunglobuliner anvendt som substitutionsterapi til sekundær immundefekt?

- herunder også gennemgang af effekten af immunglobulinbehandling over for placebo (og andre alternativer).

Da det primære formål med behandlingsvejledningen er at præcisere, hvilken målgruppe der skal tilbydes behandling med immunglobulin (og hvor længe), har fagudvalget fundet det hensigtsmæssigt at opdele evidensgennemgangen i flere underspørgsmål.

4.1.1 Evidens ift. placebo

Hvad er evidensen for behandling med immunglobuliner ved forskellige sekundære immundefekter ift. placebo?

4.1.2 Evidens ift. forebyggende behandling med antibiotika

Hvad er evidensen for behandling med immunglobuliner ved forskellige sekundære immundefekter ift. forebyggende behandling med antibiotika?

4.1.3 Evidens for forskelle imellem immunglobulinerne

Fagudvalget vurderer, at de intravenøse lægemidler på forhånd kan betragtes som ligeværdige, og evidensen for disse lægemidler kan derfor gennemgås samlet. Der er lidt



større forskel mellem de subkutane lægemidler, hvoraf et anvendes som faciliteret injektion. Evidensen vil derfor blive gennemgået for hvert SCIG-lægemiddel for sig.

Er der klinisk betydnende forskelle imellem immunglobulinerne, herunder:

- IVIG vs. SCIG
- Forskellige SCIG

4.1.4 Effektmål

De effektmål, som Medicinrådet definerede i protokollen, fremgår af tabel 2. Medicinrådet mener, at sammenligningen af lægemidlerne bedst bliver belyst af disse effektmål. I protokollen er effektmålene beskrevet nærmere.

Tabel 2. Effektmål. For hvert effektmål er angivet dets vigtighed, måleenhed og mindste klinisk relevante forskel

Effektmål*	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel	Grundlag for mindste klinisk relevante forskel
Overlevelse	Kritisk	Ved forventet median > 5 år: Samlet overlevelseshastighed efter 10 år Ved forventet median overlevelse < 5 år: Samlet overlevelseshastighed ved 3 år	5 %-point	Klinisk faglig vurdering
Alvorlige infektioner (indlæggelseskrævende)	Kritisk	Alvorlige infektioner/patient/år	Forskel på 5 %-point, i andelen af patienter, der opnår 1 alvorlig infektion mindre pr. år	Klinisk faglig vurdering
Infektioner	Vigtigt	Klinisk dokumenterede infektioner/patient/år	Gennemsnitligt 15 % færre infektioner pr. år	Klinisk faglig vurdering
		Kvalitativ vurdering af antibiotikaforbrug	Ikke relevant	
Livskvalitet	Kritisk	Ændring på EQ-5D-5L, SF-36 eller anden skala	Gennemsnitlig ændring på 5 %	Klinisk faglig vurdering
Bivirkninger	Kritisk	Andel af patienter, der oplever alvorlige uønskede hændelser	5 %-point	Klinisk faglig vurdering
		Kvalitativ gennemgang af bivirkninger	Ikke relevant	Klinisk faglig vurdering

For alle effektmål anvender Medicinrådet data med længst mulig opfølgningstid, medmindre andet er angivet.



4.2 Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler

Medicinerådet har i protokollen beskrevet andre overvejelser, som kan have betydning for den kliniske rækkefølge af lægemidler. I dette afsnit er det beskrevet, hvordan Medicinerådet har håndteret at belyse disse overvejelser.

4.2.1 Patientværdier og præferencer

Medicinerådet har via den systematiske litteratursøgning identificeret et nyere systematisk review, der beskriver patienters præferencer for hhv. intravenøs og subkutan behandling med immunglobuliner. Medicinerådet inddrager herudover viden fra patient(er) og klinikere i fagudvalget.

4.3 Øvrige forhold vedrørende behandlingen

Medicinerådet vil i behandlingsvejledningen beskrive kriterier for opstart, skift og seponering for de udvalgte lægemidler, og hvordan man i klinisk praksis bør monitorere effekt og bivirkninger af lægemidlerne.

Medicinerådet vil komme med detaljerede anbefalinger for, hvornår der bør opstartes behandling, hvordan patienter behandlet med immunglobuliner bør følges i klinisk praksis, og hvordan dosis af immunglobuliner bør justeres.

Medicinerådet vil udarbejde anbefalinger i forhold til skift, der både omhandler skift ved manglende effekt eller bivirkninger samt skift af behandling, når der kommer en ny lægemiddelrekommandation. Medicinerådet vil inddrage data fra den identificerede litteratur og fagudvalgets kliniske erfaring.

4.4 Klinisk sammenligningsgrundlag

Medicinerådet har allerede ved udarbejdelsen af protokollen taget stilling til, at immunglobulinerne kan ligestilles i dosisforholdet 1:1, og der kan anvendes gram til gram substitution ved skift mellem IVIG og SCIG. Vurderingen er baseret på de tidligere RADS-vejledninger og Medicinerådets behandlingsvejledning for CIDP. Der er derfor ikke udarbejdet et klinisk sammenligningsgrundlag.

4.5 Litteratursøgning og udvælgelse af litteratur

4.5.1 Udvalgelse af litteratur

To personer screenede uafhængigt af hinanden artikler på titel-abstractniveau. Uenighed om inklusion blev afklaret ved konsensus. Ved fortsat tvivl om egnethed blev artiklen screenet på fuldtekstniveau. Hver artikel blev læst på fuldtekstniveau af to personer. Tvivlsspørgsmål vedr. inklusion blev besluttet af tredjepart. Lægemiddelfirmaer med tilladelse til at markedsføre de beskrevne interventioner i Danmark blev inviteret til at indsende relevant litteratur. Den indsendte litteratur blev screenet efter samme kriterier



som artikler identificeret i litteratursøgningen. Herudover blev referencelister i systematiske oversigtsartikler tjekket for, om de indeholdt yderligere studier.

4.6 Dataekstraktion

Data fra primærartikler blev ekstraheret uafhængigt af to personer. Ekstraktion af data blev foretaget på baggrund af effektmålene beskrevet i afsnit 4.1.4.

4.7 Kvalitetsvurdering af evidensen

To personer har uafhængigt af hinanden vurderet kvaliteten af de systematiske oversigtsartikler vha. AMSTAR. Ved systematiske oversigtsartikler af moderat eller høj kvalitet har Medicinrådet anvendt forfatterens *risk of bias*-vurderinger for de inkluderede studier.

4.8 Databehandling og analyse

Data fra de inkluderede metaanalyser og RCTs er analyseret deskriptivt. Data fra andre eller nyere RCTs blev ikke fundet egnet til at indgå i nye metaanalyser.

5. Resultater

5.1 Identificeret litteratur

Ved den systematiske litteratursøgning blev 3 systematiske oversigtsartikler og 16 RCT's inkluderet, hvoraf 13 RCTs indgår i en eller flere af de systematiske oversigtsartikler. Efter den primære litteratursøgning var afsluttet, blev der identificeret en nyere publiceret systematisk oversigtsartikel (Chai et al. 2023), som er relevant for det kliniske spørgsmål og derfor også inkluderes i behandlingsvejledningen. Detaljer for søgestreng, PRISMA-diagram mv. fremgår af bilag 1.

Tabel 5-1 viser en samlet oversigt over hvilke RCTs fra Medicinrådets litteratursøgning, der indgår i de 4 systematiske oversigtsartikler samt eventuel årsag til eksklusion herfra.

Tabel 5-1. Inkluderede systematiske oversigtsartikler og RCTs

RCT	Population	Chai 2023	Monleon Bonet 2020	Raanani 2009	Raanani 2008
McQuilten 2021 [5]	CLL, MM	x	nyere	nyere	nyere
Vacca 2018 [6]	MM	x	x	nyere	nyere
Winston 2001 [7]	HSCT	ikke P	ikke P	ikke P	x
Abdel-Mageed 1999 [8]	HSCT	ikke P	ikke P	ikke P	x



RCT	Population	Chai 2023	Monleon Bonet 2020	Raanani 2009	Raanani 2008
Sullivan 1990 [9]	HSCT	ikke P	ikke P	ikke P	x
Sullivan 1996 [10]	HSCT	ikke P	ikke P	ikke P	?
Molica 1996 [11]	CLL	x	x	x	x
Wolff 1996 [12]	HSCT	ikke P	ikke P	ikke P	?
Musto 1995 [13]	MM	x	x	x	x
Boughton 1995 [14]	CLL	x	x	x	x
Chapel 1994b [15]	CLL	x	x	x	x
Chapel 1994a [16]	MM	x	x	x	x
Winston 1993 [17]	HSCT	ikke P	ikke P	ikke P	x
Gimesi 1992 [18]	ALL (børn)	ikke P	ikke P	ikke P	ikke P
Griffiths 1989 [19]	CLL, NHL	x	?	?	?
Co-operative Group 1988 [20]	CLL	x	?	x	x

Grøn: Data indgår i metaanalyse af et eller flere effektmål. Hvid: Inkluderet, men data indgår ikke i metaanalyserne. Grå: Ikke inkluderet. Ikke P: Studiepopulationen indgår ikke i oversigtsartiklen. ?: Årsag for eksklusion ikke identificeret.

Tabel 5-2 og tabel 5-3 viser mere detaljerede oversigter over hhv. de systematiske oversigtsartikler og RCTs.

5.2 Beskrivelse af studier

5.2.1 Metaanalyser

Tabel 5-2 viser en oversigt over PICO for de inkluderede metaanalyser.

**Table 5-2. Inkluderede systematiske oversigtsartikler (PICO)**

Reference	Population	Intervention og komparator	Effekt mål
Chai 2023 [21] 22 RCTs. Heraf 9 RCTs af immunglobuliner	Patienter med CLL, NHL og MM Ekskluderer allogent stamcelletransplanterede	IVIG-profylakse vs. placebo/ingen behandling Antibiotika profylakse vs. placebo/ingen behandling Vaccination vs. placebo/ingen behandling Profylaktiske antibiotika vs. immunglobulin	Mortalitet Alle infektioner (klinisk/mikrobiologisk dokumenterede) Alvorlige infektioner Indlæggelser Uønskede hændelser (adverse events) Uønskede hændelser medførende behandlingsophør
Monleon Bonet 2020 [22] I alt 24 studier, hvoraf 6 er RCTs 18 er deskriptive eller observationelle studier	Patienter med hæmatologiske sygdomme (MM og CLL) eller HSCT	SCIG vs. placebo IVIG vs. placebo/ingen behandling Sammenligning af forskellige IVIG-doser	Mortalitet Alle infektioner Alvorlige infektioner Indlæggelsesdage Antibiotikaforbrug og varighed SF-36 (Vacca)
Raanani 2008 [23] (Cochrane) 40 RCT (30 HSCT, 10 lymfeproliferative sygdomme)	Patienter med CLL, MM, eller som får foretaget BMT eller HSCT	IVIG-profylakse vs. kontrol	Mortalitet, infektioner, bivirkninger Flere sekundære mål
Raanani 2009 [24] 9 RCT	Patienter med 'LPD eller PCD', men der blev kun fundet studier af patienter med CLL og MM	Polyvalent IVIG eller i.m.-profylakse vs. kontrol	Mortalitet, alvorlige infektioner, alle infektioner, bakterielle infektioner, bivirkninger

BMT: Knoglemarvstransplantation. HSCT: Hæmatopoetisk stamcelletransplantation.

LPD: non-Hodgkin lymphoma, CLL, hairy cell leukemia, cutaneous lymphomas and Hodgkin lymphoma. NHL: non-Hodgkin lymphoma.

PCD: monoclonal gammopathy of unknown significance, MM, amyloidosis, Waldenstrom macroglobulinemia, cryoglobulinemia and heavy chain disease.

Chai 2023

Omfatter i alt 21 fuldførte RCTs, som inkluderede patienter med hæmatologiske sygdomme, der typisk er forbundet med sekundær hypogammaglobulinæmi (CLL, MM og NHL). Det var dog ikke et krav, at patienter skulle have dokumenteret hypogammaglobulinæmi. Studier, som omfattede HSCT, indgik ikke. Ud over publicerede



studier indgik et igangværende studie, der undersøgte immunglobulin vs. placebo som primær profylakse hos CLL-patienter (forventes færdigt til september 2023). Den systematiske litteratursøgning blev udført i januar 2021 [21].

For de primære effektmål samlet mortalitet og klinisk dokumenterede infektioner blev der udført sensitivitetsanalyser mhp. at undersøge effekten af at ekskludere studier med høj risiko for bias. Endvidere blev der foretaget eksplorative subgruppeanalyser af effektmål, så resultater også blev opgjort efter publikationsår (før eller efter 2000), indikation (hypogammaglobulinæmi +/- tilbagevendende infektioner) samt graden af hypogammaglobulinæmi. Sekundære effektmål var mikrobiologisk dokumenterede infektioner, infektionsrelateret mortalitet, indlæggelser grundet infektion, uønskede hændelser og uønskede hændelser, der førte til behandlingsophør. Alle subgruppeanalyser var ikke mulige for alle effektmål.

Tre af de inkluderede studier var overkrydsnings-studier (Griffiths 1989, Molica 1996, Musto 1995) og blev beskrevet som ikke inkluderet i metaanalysen grundet manglende data for første randomisering. Griffith 1989 og Molica 1995 er dog med i opgørelsen af klinisk dokumenterede infektioner. Forfatterne påpeger desuden, at der også mangler rapportering om 'washout'-periode, hvorfor carry-over-effect ikke kan udelukkes.

Otte af de inkluderede studier omhandlede profylaktisk immunglobulinbehandling, heraf fire med IVIG vs. placebo (Boughton 1995, Chapel 1994a, Cooperative Group 1988, Griffiths 1989), to med IVIG vs. ingen behandling (Molica 1996, Musto 1995) og et med SCIG vs. ingen behandling (Vacca 2018). Et studie sammenlignede forskellige doser af IVIG (Chapel1994b), og et studie sammenlignede direkte antibiotika med immunglobulin (IVIG/SCIG) hos patienter med hæmatologisk malignitet (McQuilten 2021). I Medicinrådets systematiske litteratursøgning blev de nævnte otte studier også identificeret. Der blev derudover identificeret yderligere et studie i søgningen, som ikke indgår i Chai 2023 (Gimesi 1992).

De øvrige 13 studier undersøgte effekten af profylaktiske antibiotika eller vaccination.

Sekretariatet har vurderet kvaliteten af Chai et al.'s metaanalyse med AMSTAR 2 og finder, at den er af moderat kvalitet. Det fremgår ikke, om der er søgt efter gråzonelitteratur eller krydstjek af referencelister, eller om der er undersøgt for publikationsbias, hvilket trækker ned (se bilag 7). Da Medicinrådet i forvejen har gennemført sin egen søgning efter primære studier, vil denne metaanalyse kun blive anvendt som supplerende kilde til identifikation af eventuelle yderligere primære studier. Medicinrådet vil herudover anvende metanalysens effektestimer med forbehold for, at der kan være relevante studier, som ikke indgår, fordi data ikke var egnet til det. Endelig vil Medicinrådet anvende metaanalysens *risk of bias*-vurderinger.

Monleon Bonet 2020

Omfatter i alt 24 artikler, hvoraf de fleste er deskriptive eller observationelle studier. Der indgik kun 6 RCTs, som også indgik i den nyere artikel af Chai 2023 og i Medicinrådets litteratursøgning. Tre RCTs omfattede patienter med MM (Chapel 1994a, Musto 1995, Vacca 2018), og tre omfattede patienter med CLL (Boughton 1995, Chapel 1994b, Molica 1996). Tærskelværdier for hypogammaglobulinæmi var defineret i to studier (Boughton



1995, Molica 1996). I de øvrige studier fremgik det, at patienterne skulle have dokumenteret lav IgG eller i mindst et tilfælde alvorlig infektion eller være immuniseret med Pneumokok-vaccination med måling af IgG før og efter. Der blev ikke foretaget meta-analyser og/eller selvstændige analyser af RCT-data i Monleon Bonet 2020. Artiklen bidrager derfor ikke umiddelbart med yderligere information vedr. RCTs, men kan bidrage med viden om tilgængelige observationelle studier, der eventuelt kan bidrage med supplerende information til at belyse de spørgsmål, hvor der ikke er data fra RCTs [22].

Raanani 2009

Omfatter 9 RCT's, der omfatter patienter med CLL eller MM. Heraf omfattede et studie både MM og low grade lymphoma. Syv studier sammenlignede polyvalent IVIG med placebo eller ingen behandling (Boughton 1995, Chapel 1994a, Co-operative Group 1988, Gluck 1990, Hargraves 1992, Molica 1996, Musto 1995). To studier sammenlignede forskellig dosis af IVIG (Chapel 1994b, Sklenar 1993) [24].

Fem studier indeholdt, ifølge forfatterne, valid anvendelig information til brug for metaanalyse (Boughton 1995, Chapel 1994a, Co-operative Group 1988, Gluck 1990, Hargraves 1992). Data fra Gluck 1990 indgik dog ikke i metaanalyserne. Medicinrådet har efterfølgende ekskluderet denne reference (abstrakt), da antal patienter og hændelser ikke var oplyst.

IVIG blev administreret hver 3-4. uge i op til 12 mdr. Anvendte præparater var Sandoglobulin, Gammagard (Human normal immunoglobulin G (IgG)), 'commercially available preparations' og Ig Vena N.

I to RCTs blev mortalitet opgjort (Chapel 1994a, Co-operative Group 1988). I tre blev alvorlige infektioner opgjort (Boughton 1995, Chapel 1994a, Co-operative Group 1988). Metaanalysen bidrager med information om effektmålet alvorlige infektioner, som Medicinrådet har defineret som et kritisk effektmål. Dette er i modsætning til Chai 2023, hvor der ikke blev foretaget en analyse af effekten på alvorlige infektioner.

Raanani 2008

Dette Cochrane-review fra 2008 var en afgørende hovedreference for den tidligere RADS-vejledning fra 2014. Inklusionskriterier var patienter med CLL, MM eller patienter, som gennemgik BMT eller HSCT. Cochrane reviewet inkluderede ialt 40 RCTs. Heraf indgik 30 studier af patienter, der gennemgik BMT eller HSCT, og 10 studier af patienter med lymfeproliferative sygdomme. Et studie (Gluck 1990) angav dog ikke patientantal og blev derfor ikke inkluderet i metaanalysen [23].

Af de 30 studier af BMT/HSCT indgik 18 studier af polyvalent IVIG. De øvrige undersøgte hyperimmun CMV-IVIG.

Af de 10 studier af CLL eller MM anvendte alle polyvalent IVIG, men kun 3 af studierne indgik i metaanalyserne, og artiklen bidrager derfor ikke med yderligere information til at belyse effektmålene hos patienter med proliferative sygdomme ift. den nyere metanalyse af Chai fra 2023.



5.2.2 RCTs

Tabel 5-3 viser en oversigt over PICO i de inkluderede RCTs. Herunder, hvilke effektmål fra protokollen der er rapporteret fra de forskellige studier.

Tabel 5-3. Inkluderede RCTs (PICO) med oversigt over, hvilke effektmål der indgår (x)

RCT	Population	Intervention	Komparator	Mortalitet	Infektioner/ (alvorlige)	Bivirkninger
Maligne hæmatologiske sygdomme						
Immunglobulin vs. placebo/ingen behandling						
Vacca 2018* [6]	MM n=46 IgG < 5 g/L	SCIG	Ingen behandling	-	X (x)	x
Molica 1996 [11]	CLL n=42 IgG < 6 g/L eller ≥ 1 alvorlig infektion de sidste 6 mdr.	IVIG	Ingen behandling	-	X (x)	x
Musto 1995 [13]	MM n=25 IgG under normal eller nylig alvorlig infektion	IVIG	Ingen behandling	-	X (x)	-
Boughton 1995 [14]	CLL n=42 IgG < 5,5 g/L og ≥ 2 dokumenterede infektioner de sidste 12 mdr.	IVIG	placebo	-	X (x)	x
Chapel 1994a [16]	MM stabil fase n=83 Immuniseret med Pneumokok vaccination med måling af IgG før og efter.	IVIG	Placebo	x	X (x)	x
Griffiths 1989 [19]	CLL, NHL n=12 IgG < 3,5 g/L og historik med alvorlige infektioner	IVIG	Placebo	-	X (x)	x
Co-operative Group 1988 [20]	CLL n=84 < 50 % af nedre normalgrænse eller	IVIG	Placebo	x	X (x)	x



RCT	Population	Intervention	Komparator	Mortalitet	Infektioner/ (alvorlige)	Bivirkninger
	historik med alvorlige infektioner Randomisering stratificeret for patienter med IgG < og > 4 g/L.					
Gimesi 1992 [18]	ALL (børn) n=60	IVIG	Ingen behandling	-	X	-
Immunglobulin sammenlignet i forskellige doser						
Chapel 1994b [15]	CLL n=36 IgG under normal og nylig alvorlige infektioner	IVIG	IVIG	x	x	x
Immunglobulin vs. profylakse med antibiotika						
McQuilten 2021 [5]	CLL, MM n=60 IgG < 4 g/L eller historik af alvorlige infektioner	IVIG/SCIG	Sulfotrim	x	x	-
HSCT						
Immunglobulin vs. placebo/ingen behandling						
Sullivan 1996 [10]	HSCT pba. hæmatologisk eller ikke-hæmatologisk malignitet n=250	IVIG	Ingen behandling	x	x	X
Sullivan 1990 [9]	HSCT pba. hæmatologisk neoplasi n=382	IVIG	Ingen behandling	x	x	x
Winston 1993 [17]	HSCT pba. hæmatologisk malignitet eller aplastisk anæmi n=51	IVIG	Ingen behandling	x	x	-



RCT	Population	Intervention	Komparator	Mortalitet	Infektioner/ (alvorlige)	Bivirkninger
Immunglobulin sammenlignet i forskellige doser						
Winston 2001 [7]	HSCT pba. hæmatologisk malignitet eller aplastisk anæmi n=618	IVIG	IVIG	x	x	x
Abdel-Mageed 1999 [8]	HSCT pba. hæmatologisk malignitet, aplastisk anæmi eller anden årsag n=332	IVIG	IVIG	x	x	-
Wolff 1996 [12]	HSCT n=618	IVIG	IVIG	x	x	-

*Vacca 2018 inkluderer, som det eneste studie, også livskvalitet.

5.3 Resultater pr. effektmål

5.3.1 Immunglobuliner ift. placebo

Maligne hæmatologiske sygdomme

Mortalitet (kritisk)

Medicinerådet har defineret mortalitet som et kritisk effektmål. Forventningen er, at en reduktion i forekomsten af alvorlige infektioner vil medføre en reduktion i mortaliteten.

Tre metaanalyser inkluderede alle de samme to RCTs, der rapporterede data for mortalitet (Cooperative CLL 1988, Chapel 1994a). Begge RCTs indgik i metaanalysen af Chai 2023, der på denne baggrund ikke fandt signifikant forskel i mortalitet ift. placebo (RR 1,35 CI 0,57; 3,18, ARR 3,5 %). De to RCTs indgik også i metaanalyserne af Raanani 2008 og 2009 med fund af samme resultat. Forfatterne til de tre metaanalyser vurderede, at de to RCTs havde lav risiko for bias. Der var lav heterogenitet mellem de to studier ($I^2 = 0\%$).

Konklusion vedr. effekt på mortalitet

Der er ingen dokumentation for, at immunglobuliner forebygger mortalitet, og kun få studier har opgjort mortalitet som effektmål.

Infektioner

Protokollen definerer følgende effektmål:

- Alvorlige (indlæggelseskrævende) infektioner – kritisk effektmål
- Infektioner – vigtigt effektmål opdelt i:



- Klinisk dokumenterede infektioner
- Kvalitativ vurdering af antibiotikaforbruget.

Alvorlige infektioner (kritisk)

Alvorlige infektioner er i protokollen defineret som infektioner, der kræver indlæggelse på sygehus. Der skelnes i den forbindelse ikke imellem, om der er tale om bakterielle infektioner, virus eller svampeinfektioner. Den mindste klinisk relevante forskel på 5 %-point er baseret på andelen af patienter, der oplever mindst én alvorlig indlæggelseskrævende infektion pr. år.

I praksis er alvorlige infektioner dog defineret og opgjort meget forskelligt i studierne.

En metaanalyse (Raani 2009) og 7 RCTs (Boughton 1995, Chapel 1994a, Cooperative Group 1988, Vacca 2018, Molica 1996, Musto 1996, Griffins 1989) rapporterer alvorlige infektioner ved profylaktisk immunglobulin vs. placebo eller ingen behandling.

I metaanalysen af Raani 2009 indgik data fra tre studier (Boughton 1995, Chapel 1994a, Cooperative Group 1988), og der blev på denne baggrund vist en signifikant reduktion af alvorlige infektioner ved behandling med IVIG ift. placebo (RR 0,45 CI 0,27; 0,75, ARR ca. 18 %). Alvorlige infektioner var dog meget forskelligt opgjort i de tre RCTs, og der var forskelle på andel patienter med hypogammaglobulinæmi samt infektionshistorik ved baseline.

Boughton et al., der inkluderede 42 patienter med CLL og sekundær hypogammaglobulinæmi (IgG < 5,5 g/L) og med mindst to dokumenterede infektioner inden for 12 måneder, opgjorde andel patienter med mindst 3 infektioner pr. år og fandt her en signifikant forskel ift. placebo (ARR ca. 35 %), hvilket vurderes at være klinisk relevant, i lyset af at Medicinrådet har defineret den mindste klinisk relevante forskel for andel patienter med mindst én alvorlig infektion til 5 %-point. Patienterne havde en gennemsnitlig IgG på 3,5 (0,7) g/L ved baseline [14].

Cooperative Group inkluderede 84 patienter med CLL og mindst en alvorlig infektion siden sygdomsdebut eller IgG under det halve af normalen. Gennemsnitlig IgG ved baseline var 4,8 (range 0,6-16,2) g/L i interventionsgruppen og 5,1 (range 0,6-24,2) g/L i placebogruppen. 27 patienter havde en baseline IgG ≤ 3,5. 40 havde en værdi mellem 3,6-7,1, og 14 patienter havde en værdi ≥ 7,2 g/L, og der indgik således en del patienter uden hypogammaglobulinæmi. Data er ikke specifikt opgjort for disse subgrupper. Alvorlige (serious) infektioner blev opdelt i bakterielle og virale infektioner. Alvorlige bakterielle infektioner blev defineret som infektioner, der krævede systemisk antibiotisk behandling. Disse blev yderligere opdelt i major (livstruende, indlæggelse og/eller IV antibiotika fx ved sepsis eller pneumoni) eller moderate (oral antibiotika fx ved akut bronchitis, sinusitis, otitis eller urinvejsinfektion). Virusinfektioner blev tilsvarende opdelt, hvor major fx var encephalitis eller pneumoni ved herpes simplex eller herpes zoster og moderate fx herpes zoster med affektion af et eller flere dermatomer. Forekomsten af alvorlige (major) bakterielle infektioner var 8/23 i IgG-gruppen og 11/42 i placebogruppen, hvilket ikke var signifikant (p = 0,25). Når forfatterne kombinerede både major og moderate infektioner, blev forskellen statistisk signifikant. Forekomsten af alvorlige (major) virale infektioner var 2/23 i IgG-gruppen og 3/42 i placebogruppen [20].



Chapel 1994a inkluderede 83 patienter med MM i stabil fase. I tabel 4 i artiklen rapporteres i alt 19 alvorlige infektioner for 41 patienter behandlet med immunglobulin og 38/41 for placebogruppen (0,46 vs. 0,92 pr. år) [16]. Forskellene i sepsis, pneumoni og andre nedre luftvejsinfektioner var statistisk signifikante. Det er uklart, hvilken definition af alvorlige infektioner metaanalysen af Raanani 2009 lægges til grund for data (2/41 vs. 10/41), for disse tal kan ikke umiddelbart genfindes i originalartiklen (muligvis har man adderet tallene for sepsis, pneumoni og hudsepsis/abces/celluiitis). IgG-niveau og infektionshistorik ved baseline fremgår ikke af artiklen. Der er ingen oplysninger om infektionshistorik eller baseline IgG [24].

Medicinrådet har fundet yderligere fire studier, hvor forekomsten af alvorlige infektioner er opgjort.

Vacca 2018, hvor SCIG sammenlignes med ingen behandling hos patienter med MM, fandt en signifikant reduktion i forekomsten af alvorlige (serious) infektioner (fig 3A i artiklen), men det er uklart, hvordan disse er defineret. De absolutte tal kan aflæses til ca. 1 vs. ca. 9 alvorlige infektioner pr. patient/år, hvilket vurderes at være klinisk relevant. Patienter havde et IgG-niveau på 3,1 (range 1,3-5,2) ved baseline. Infektionshistorik fremgår ikke af artiklen [6].

Molica 1996, et randomiseret cross-over-studie, hvor IVIG sammenlignes med ingen behandling hos patienter med CLL med IgG < 6 g/L eller mindst en alvorlig infektion de seneste 6 måneder, rapporterer 26 alvorlige infektioner/321 patientmåneder i observationsperioden uden behandling (0,93 pr. år) og 11 alvorlige infektioner/292 patientmåneder i IVIG-perioden (0,45 pr. år), men det fremgår ikke, hvorvidt forskellen er statistisk signifikant. I stedet er oplyst, at forskellen er signifikant, når man analyserer data for de 17 patienter, der gennemførte 12 måneders opfølgning, og de indgår som deres egen kontrol. Endelig er det ikke helt klart, hvordan disse 'alvorlige' infektioner var defineret, og der veksles lidt mellem begreberne *serious* og *severe infections*, men i alle tilfælde indgår både *major* og *minor infections* i opgørelsen, og langt størstedelen omhandlede *minor infections* som bronkitis eller feber af ukendt årsag. Ved baseline havde 38 % af patienter et IgG-niveau < 5 g/L. 31 % lå mellem 5-6,5 g/L, og de sidste 31 % lå over 6,5 g/L. 40 % havde haft mindst en alvorlig infektion i løbet af de seneste 6 måneder før studiet [11].

Musto 1995, et 2-årigt randomiseret cross-over-studie, der sammenlignede IVIG med ingen behandling hos 25 patienter med MM med IgG under nedre normalgrænse og nylig historik af tilbagevendende infektion, rapporterede 30 alvorlige infektioner i løbet af 250 patientmåneder under observationsperioden uden behandling (1,44 pr. år) vs. 10 i løbet af 260 patientmåneder under IVIG (0,46 pr. år). Forskellen (0,98 pr. år) var signifikant. Data for patientpopulationen er yderst sparsomt beskrevet, og resultaterne er ikke opgjort separat for de to cross-over-perioder [13].

Griffiths 1989, der inkluderede 12 patienter med CLL eller low-grade NHL med IgG < 3,5 g/L (n=9) eller historik med mindst en alvorlig infektion (n=3), fandt signifikant forskel af IVIG ift. placebo i andel patienter med mindst en alvorlig infektion (6/12 vs. 10/11, ARR ca. 41 %), hvilket er klinisk relevant. Alle alvorlige infektioner så desuden ud til at forekomme i perioder, hvor IgG var < 6,4 g/L (p=0,046) [19].



Konklusion vedr. effekt på alvorlige infektioner

Hos patienter med hypogammaglobulinæmi betydeligt under normalniveau (IgG < 4 g/L i studierne) er der dokumentation for, at både IVIG og SCIG forebygger alvorlig infektion signifikant og klinisk relevant ift. placebo. Dokumentationen hos patienter med mildere hypogammaglobulinæmi, men tidligere infektionshistorik, er mindre klar.

Infektioner (vigtigt)

- Infektioner er i protokollen opdelt i:
 - Klinisk dokumenterede infektioner
 - Kvalitativ vurdering af antibiotikaforbruget.

Klinisk dokumenterede infektioner er ikke nærmere defineret i protokollen, og der skelnes ikke imellem, om der er tale om bakterielle infektioner, virus eller svampeinfektioner. Den mindste kliniske forskel er defineret som en *relativ* 15 % reduktion pr. år. Den absolutte forskel er ikke defineret i protokollen, men vil afhænge af, hvor mange infektioner patienterne tidligere har haft (fx de sidste 12 måneder). Medicinrådet vurderer dog, at det ikke er klinisk relevant at tale om mindre end én infektion pr. år.

For 'kvalitativ vurdering af antibiotikaforbrug' fremgår, at:

- Årligt antibiotikaforbrug og -type er vigtigt, da det siger noget om sygdomsbyrden ved infektioner.
- At det er vigtigt at kunne skære ned på antibiotikaforbruget for at undgå generel udvikling af resistente bakteriestammer og infektioner med *Clostridium difficile*.
- Fagudvalget vil vurdere, om der er forskel i antibiotikaforbrug ved en kvalitativ gennemgang af data.

Tre metaanalyser og ni RCTs opgør data for klinisk dokumenterede infektioner for immunglobulin vs. placebo eller ingen behandling. To studier har også opgjort forbruget af antibiotika.

Metaanalysen af Chai et al. 2023 inkluderer 5 studier med 12 måneders opfølgningstid, som rapporterede antal patienter med mindst en klinisk dokumenteret infektion, defineret som tegn eller symptomer på infektion, der krævede oral eller intravenøs behandling (Boughton 1995, Chapel 1994a, Cooperative Group 1988, Griffiths 1989, Molica 1996). Metaanalysen finder en signifikant forskel ift. placebo eller ingen behandling (RR 0,72 CI 0,54; 0,96). ARR kan beregnes til ca. 21 %, hvilket umiddelbart vurderes at være klinisk relevant, set i lyset af at den mindste klinisk relevante forskel er defineret som en reduktion på 15 % i forekomsten af klinisk dokumenterede infektioner. Der var moderat heterogenitet mellem studierne ($I^2 = 56\%$). 4 ud af 5 studier blev vurderet med lav eller uklar risiko for bias. Risiko for bias var i alle studier uklar ift. randomisering og allokering, og i to studier uklar ift. blinding af assessor. I det sidste studie (Molica 1996), hvor immunglobulin blev sammenlignet med ingen behandling, var der høj risiko for bias pga. manglende blinding af studiedeltagere og assessor og uklar risiko for andre bias. I sensitivitetsanalysen, hvor studiet med høj risiko for bias (Molica



1996) blev ekskluderet, var forskellen ift. placebo ikke længere signifikant (RR 0,80 CI 0,62; 1,04).

Metaanalyserne af Raanani et al. 2008 og 2009 har begge opgjort klinisk dokumenterede infektioner på baggrund af kun tre af de fem studier, der indgår i Chai 2023 (Boughton 1995, Chapel 1994a, Cooperative Group 1988), og finder på denne baggrund en signifikant forskel fra placebo (RR 0,49 CI 0,39; 0,61) og med lav heterogenitet mellem studierne ($I^2 = 0\%$).

Data fra Boughton 1995 er de samme, der indgår i metaanalysen af Chai 2023, men tallene fra studierne af Chapel 1994a og Cooperative CLL er ikke de samme.

Ranaani 2008 og 2009 medtager data for 82 patienter fra studiet af Chapel, men Chai kun har data med for 61 patienter.

Alle har 81 patienter med fra Cooperative CLL, men Ranaani medtæller 57 hændelser, mens Chai medtæller 60 hændelser.

Boughton 1995, der som tidligere nævnt inkluderede patienter med en gennemsnitlig IgG på 3,5 (0,7) g/L og mindst to dokumenterede infektioner inden for 12 måneder, opgør andelen af patienter med mindst 3 infektioner og finder en signifikant forskel på 32 %, hvilket vurderes at være klinisk relevant.

Studiet af Chapel 1994a opgør, som Chai 2023, hhv. 23/30 og 26/31 events i hhv. IVIG og placebogruppen, men disse tal er baseret på kun 61 af de i alt 83 patienter, hvilket passer nogenlunde med det antal patienter, der gennemførte studiets fulde 12 måneder (24/30 og 26/30). Forskellen var ikke signifikant.

Raanani et al. har anvendt tallene 17/41 og 38/41, hvilket nogenlunde svarer til opgørelsen af det, som Chapel 1994a selv betegner som 'serious infections' (19 vs. 38), hvis man fratrækker 2 tilfælde med feber af ukendt årsag, hvilket var statistisk signifikant. Som tidligere nævnt, er det uklart, hvordan disse er defineret, og der er ingen oplysninger om infektionshistorik eller baseline IgG for patienterne i dette studie.

Fra studiet af Cooperative CLL 1988, der som tidligere nævnt omfattede 81 patienter med en gennemsnitlig IgG ved baseline på 4,8 (range 0,6-16,2) g/L og mindst en alvorlig infektion siden diagnose, opgør Chai 2023 hhv. 28/41 og 29/40 events i hhv. IVIG og placebogruppen, hvilket ikke er statistisk signifikant. Disse tal genfindes i artiklen ved at fratække 'patients free of any infection' fra det samlede antal patienter, hvorpå resultatet bliver patienter med *any infection*. Raanani opgør hhv. 21/41 og 39/40 events, svarende til godt en halvering af infektionsfrekvensen, og forskellen er her statistisk signifikant. Disse tal kan ikke genfindes i den publicerede artiklen.

Crossover studiet af Molica 1996 er inkluderet i begge reviews af Raanani 2008 og 2009, men er ikke medtaget i selve metaanalysen, bl.a. da der ikke var separate data tilgængelige for den første randomiseringsperiode. Der er endvidere risiko for *carry-over*-effekt.



Cross-over-studiet af Griffiths 1989 er ikke inkluderet i de to metaanalyser af Raanani, og umiddelbart er det ikke muligt at genfinde de tal i artiklen, som Chai 2023 inkluderer i deres metaanalyse. Her er ligeledes risiko for *carry-over*-effekt pga. studiedesignet.

Udover de studier, der indgår i en eller flere metaanalyser, har Medicinrådet fundet yderligere 3 studier, hvor effektmålet er opgjort (Vacca 2018, Musto 1995, Gimesi 1992).

Vacca 2018, der inkluderede patienter med MM og et gennemsnitlig IgG-niveau på 3,1 (range 1,3-5,2) g/L ved baseline, og som det eneste undersøger SCiG, finder en signifikant reduktion i det totale antal infektioner ift. ingen behandling, herunder selvstændig reduktion i både alvorlige (se tidligere) og ikke-alvorlige infektioner (fig. 3A i artiklen). De absolutte tal for alle registrerede infektioner kan aflæses til ca. 4 vs. ca. 23 infektioner pr. patient/år, hvilket vurderes at være klinisk relevant. Der var samtidig en signifikant og markant reduktion i antallet af indlæggelsesdage og dage med antibiotikaforbrug [6].

Musto 1995 har opgjort alvorlige infektioner (se tidligere) og *minor infections* for sig og finder ikke signifikant reduktion i sidstnævnte for IViG ift. ingen behandling (23/261 vs. 27/250 hændelser/patientmåneder). Det samlede antal infektioner er ikke opgjort, men kan beregnes ud fra tal i artiklen til $33/261 = 1,5$ vs. $57/250 = 2,7$ infektioner pr. patient. Populationen er, som tidligere nævnt, sparsomt beskrevet, og resultaterne ikke opgjort separat for de to cross-over-perioder. Studierne er inkluderet i de systematiske reviews af Raanani 2008 og 2009, men data er ikke fundet egnet til at indgå i metaanalyserne [13].

Gimesi 1992 inkluderede, som det eneste studie, børn med ALL (n=60). Behandlingen blev opstartet med 100 mg/kg pr. uge og efter 3 måneder øget til 2 x 200 mg/kg. Det samlede antal infektioner for IViG vs. ingen behandling er opgjort til hhv. 2,16 og 2,86 infektioner pr. patient pr. år og mikrobiologisk dokumenterede infektioner 0,53 vs. 1,13 pr. patient pr. år, hvilket oplyses i artiklen at være signifikant. Forbruget af antibiotika er opgjort separat for de første og sidste 6 måneder af behandlingen. I de sidste 6 måneder var antallet af antibiotikakure 2,9 vs. 3,6 i kontrolgruppen og det samlede antal behandlingsdage var 22,33 vs. 29,66. Populationen er yderst sparsomt beskrevet [18].

Konklusion vedr. effekt på klinisk dokumenterede infektioner

Alt i alt er der dokumenteret en klinisk relevant effekt med hensyn til reduktion af klinisk dokumenterede infektioner hos patienter med hypogammaglobulinæmi langt under normalniveau (IgG < 3,5 g/L i studierne). Dokumentation hos patienter med mildere hypogammaglobulinæmi, men tidligere infektionshistorik, er mindre klar. Effektmålet er generelt opgjort meget forskelligt i såvel de enkelte studier som i de forskellige metaanalyser, og det er i flere tilfælde ikke muligt at genfinde tallene fra metaanalyserne i de primære artikler. De få studier, der har opgjort forbruget af antibiotika, tyder også på et reduceret antibiotikaforbrug.

Livskvalitet (kritisk)

Livskvalitet er et kritisk effektmål, da der er en forventning om, at en reduktion i antallet af infektioner vil afspejle sig i bedre livskvalitet hos patienterne.



Medicinerådet har defineret den mindste klinisk relevante forskel som en gennemsnitlig ændring i EQ-5D-5L eller SF-36 på 5 %.

Der er kun identificeret et enkelt RCT, der rapporterer data for livskvalitet.

Vacca 2018 et al., der sammenligner SCIG med ingen behandling hos patienter med MM, fandt signifikant bedre livskvalitet målt med SF-36 og opgjort som andel patienter med 'positiv score'. Forskellene var signifikante for generel livskvalitet og de fleste underdomæner med undtagelse af smerte. Forskellen i andel patienter med positiv score i generel livskvalitet kan aflæses til ca. 27 %-point. Det fremgår dog ikke, hvordan en positiv score er defineret (hvor mange point eller procentvis stigning fra baseline?). Forskellen kan derfor i princippet dække over hhv. personer, der opnår bare 1 points forbedring ift. baseline, sammenholdt med personer med uændret score. Der er ingen oplysninger om, hvor mange af patienterne, der indgår i opgørelsen, frafald mv. Deltagerne er ublindede, og da livskvalitetsdata samtidig er patientrapporterede, og der meget høj risiko for bias [6].

Konklusion vedr. effekt på livskvalitet

Data for livskvalitet efter behandling med immunglobulin er yderst sparsomme. Kun ét studie har undersøgt effekten på livskvalitet og finder en statistisk signifikant forbedring ved behandling med SCIG sammenlignet med ingen behandling. Der er høj risiko for bias i studiet, og det er uvist, hvorvidt forskellen er klinisk relevant.

Bivirkninger (kritisk)

Medicinerådet har i protokollen defineret bivirkninger som alvorlige uønskede hændelser, da disse oftest er rapporteret ensartet på tværs af kliniske studier, og fordi der ikke har været en vurdering af sammenhæng med lægemidlet indover. Den mindste klinisk relevante forskel er 5 %-point.

Der forventes ved immunglobulinbehandling ikke en stor mængde alvorlige bivirkninger, men der kan forekomme sjældne alvorlige bivirkninger som fx blodpropper og anafylaktiske reaktioner. De amerikanske produktresuméer fra FDA indeholder en *warning* for trombose, og i øvrigt er IgG slet ikke godkendt af FDA til behandling ved sekundære immundefekter. Derfor gennemgås alle bivirkninger også kvalitativt med henblik på type, varighed, håndterbarhed og alvorlighed.

Tre metaanalyser og syv RCTs opgør bivirkninger af immunglobulin ift. placebo eller ingen behandling. Studierne opgør dog typisk ikke bivirkninger, som 'alle alvorlige uønskede hændelser', men i stedet som alvorlige bivirkninger, der er relateret til behandlingen.

I metaanalysen af Chai 2023 finder på baggrund af tre RCTs (Boughton 1995, Chapel 1994a, Cooperative Group 1988) en signifikant større risiko for AE af IVIG ift. placebo (RR 2,23 CI 1,67; 2,99). Der var ingen heterogenitet. ARR kan beregnes til ca. 41 % (NNH ca. 2,4 ved 1 år). Bivirkninger omfattede feber, hovedpine, hypertension og udslæt, og opstod typisk i starten af behandlingen. Forekomsten af alvorlige bivirkninger er ikke opgjort, men behandlingsophør pga. bivirkninger var, på baggrund af tre studier, ikke signifikant forskellig fra placebo (RR 4,80 CI 0,57; 40,30). ARR kan beregnes til 4,7 %.



hvilket er under den mindste klinisk relevante forskel for alvorlige bivirkninger. Der er dog tale om meget brede konfidensintervaller og dermed et meget usikkert estimat.

Metaanalyserne af Raanani 2008 og 2009 inkluderer de samme tre studier og med stort set samme resultat. AE, RR 2,37 (1,74; 3,24). NNT = 2 (1; 3). Behandlingsophør pga. AE RR 5,43 (0,7; 42,24). Estimerne er lidt højere, fordi de anvender en fixed model.

Ingen af de tre RCTs opgør antallet af alvorlige bivirkninger, men rapporterer blot, at bivirkningerne typisk er milde.

Medicinrådet har herudover fundet tre studier, der opgør bivirkninger (Vacca 2018, Molica 1996, Griffins 1989).

Vacca 2018, hvor voksne patienter blev behandlet med SCIG-præparatet Hizentra i en gennemsnitlig dosis på 80 mg/kg/uge, har opgjort bivirkninger hos de 24 patienter i behandlingsarmen. Alvorlige bivirkninger (grad 3-4) omfattede 1 tilfælde af allergisk hudreaktion og 2 tilfælde af *skin induration and pain*, der i alle tre tilfælde medførte behandlingsophør. Alvorlige bivirkninger sås således hos 12 %, hvilket er klinisk relevant, såfremt det antages, at frekvensen ved ingen behandling er 0. Grad 1-2 bivirkninger (i alt 34 tilfælde hos 24 patienter) omfattede typisk ødemer på injektionsstedet (15 tilfælde) eller ødem kombineret med udslæt, smerte eller kløe [6].

Molica 1996, hvor 42 patienter blev randomiseret til behandling med IVIG 300 mg/kg hver 4. uge eller ingen behandling og overkrydsning efter 6 måneder, ophørte 2 patienter (4,8 %) behandlingen pga. bivirkninger (IVIG-toksicitet med kulderystelser, feber og rygsmerter). Øvrige bivirkninger er ikke opgjort [11].

Griffins 1989, der inkluderede 12 patienter, angiver, at der ikke blev rapporteret nogen alvorlige bivirkninger under behandling med IVIG. Der er ikke angivet nogen patienter som ophørte behandlingen pga. bivirkninger. Der er ingen oplysninger om ikke-alvorlige bivirkninger [19].

Konklusion vedr. bivirkninger

Forekomsten af alvorlige bivirkninger er generelt ikke opgjort i studierne af IVIG. Behandlingsophør pga. bivirkninger ses hos under 5 % af patienter og er dermed under grænsen for klinisk relevans.

Alvorlige bivirkninger er rapporteret for 12 % af patienterne behandlet med SCIG i form af allergisk hudreaktion, *skin induration and pain*, men datagrundlaget er meget sparsomt. Ikke alvorlige bivirkninger var typisk ødemer og førte ikke til ophør med behandlingen. Der blev ikke rapporteret om tilfælde med trombose i studierne.

Konklusion vedr. patienter med maligne hæmatologiske sygdomme

Ved maligne hæmatologiske sygdomme og SID har kun 8 randomiserede studier undersøgt effekten af Immunglobulin ift. placebo eller ingen behandling. Studierne er ældre studier med få patienter og afspejler på mange måder ikke nuværende praksis. De studier, der trods alt er fundet, viser en dokumenteret klinisk relevant effekt af immunglobulin med henblik på reduktion af infektioner (alvorlige og klinisk dokumenterede) hos patienter med hypogammaglobulinæmi betydeligt under



normalniveau (IgG < 4 g/L jf. de EMA-godkendte indikationer). Evidensen hos patienter med mildere hypogammaglobulinæmi, men tidligere infektionshistorik (defineret forskelligt i studierne), er mindre klar.

I de få studier, der har opgjort mortalitet, blev der ikke påvist en forskel.

Forekomsten af alvorlige bivirkninger er sparsomt rapporteret, men er generelt få og overstiger ikke den mindste klinisk relevante forskel. Estimerne for såvel alvorlige som alle opgjorte bivirkninger er meget usikre pga. få patienter i studierne.

Der foreligger kun data for livskvalitet fra et enkelt studie, som tyder på en positiv effekt af SCIG sammenlignet med ingen behandling. Det er dog uvist, om forskellen er klinisk relevant.

Hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT)

Nogle af de inkluderede studier, der omhandlede HSCT, indgår i Ranaani 2008 (se tabel 5-1). Da der i metaanalyserne også er medtaget studier, som ikke opfylder inklusionskriterierne for denne behandlingsvejledning, fx omhandler specifikt CMV-antistof, og studier, der af fagudvalget er vurderet ikke relevante ift. dansk klinisk praksis, er resultaterne fra metaanalyserne ikke medtaget i vurderingen.

Der er identificeret tre RCTs, heraf 1 opfølgingsstudie (Sullivan 1996), der rapporterer data for IVIG vs. ingen IVIG-behandling for patienter, der får foretaget allogen HSCT (Sullivan 1996, Sullivan 1990 og Winston 1993).

Alle studierne er ældre og afspejler ikke aktuel infektionshåndtering/profylakse ved allogen HSCT, hvor der er indført forbedret anti-mikrobiel profylakse og diagnostik, og hvor immunglobulinbehandling ikke anvendes rutinemæssigt. Særligt sigter flertallet af studierne mod forebyggelse af CMV-infektion, hvilket er obsolet i dag, hvor der i stedet benyttes letermovir.

Mortalitet (kritisk)

Sullivan 1996, der inkluderede 250 patienter, der gennemgik HSCT (allogen, autolog eller syngen) pba. hæmatologisk neoplasi eller ikke-hæmatologisk malignitet, opgør samlet mortalitet i perioden fra dag 90 til 360 efter transplantation. Patienter, der modtog HSCT pba. hæmatologisk neoplasi, indgår oprindeligt i et studie af samme forfatter i 1990. Her blev 382 patienter inkluderet og randomiseret til profylaktisk IVIG 0,5g/kg ugentlig 7 dage før transplantation til 90 dage efter og overgik derefter til månedlig infusion af samme dosis til dag 360 vs. ingen IVIG-behandling.

I Sullivan 1996 rapporteres ingen signifikant forskel i samlet mortalitet mellem gruppen, der modtager profylaktisk IVIG 0,5 g/kg månedligt vs. ingen IVIG-behandling (RR 1,1), ved en periode på 2 år. Grupperne var balanceret ift. alder, marvkilde, CMV-seropositivitet, konditionering forud for transplantation og profylakse for infektion samt GVHD. Profylaktisk peroral trimethoprim-sulfamethoxazol blev anvendt udelukkende til patienter i immunsupprimerende behandling grundet kronisk GVHD. Lidt flere patienter i IVIG-gruppen modtog behandling i beskyttende rum med *laminær airflow* vs. i kontrolgruppen [10].



I Sullivan 1990 findes ligeledes ingen signifikant forskel i samlet mortalitet mellem kontrol- og IVIG-gruppen ($35 \pm 4\%$ vs. $33 \pm 4\%$, $p = 0,79$) efter 2 år. Det bemærkes, at der i IVIG-gruppen var overvægt af patienter med fremskreden stadie af neoplasie, øvrige prognostiske faktorer var velbalanceret mellem grupperne. Den primære dødsårsag rapporteres at være recidiv af cancer. Hos patienter ≤ 20 år rapporteres signifikant øget kumulativ incidens af cancerrecidiv i IVIG-gruppen sammenholdt med kontrolgruppen (78% vs. 47% , $P = 0,0074$). Denne forskel tilskrives den større andel af patienter med fremskreden neoplasie i IVIG-gruppen, hvilket også understøttes af en *proportional hazards* analyse i studiet, der bekræfter, at fremskreden sygdom var associeret med øget risiko for recidiv ($p < 0,0001$). Analysen fandt dog ikke, at immunglobulinbehandling alene påvirkede cancerrecidiv. I subgruppen af patienter ≥ 20 år, der modtog HLA-identisk transplantation i IVIG-gruppen, fandtes signifikant reduceret kumulativ incidens for mortalitet ikke relateret til cancerrecidiv (30% vs. 46% $p = 0,023$, ARR 16%) [9].

Winston et al. inkluderede 51 patienter, der fik foretaget allogene HSCT pba. hæmatologisk malignitet eller aplastisk anæmi. CMV-seronegativ blodprodukt blev sammenholdt med profylaktisk IVIG 1g/kg (før konditionering og derefter ugentlig til 120 dage posttransplantation) plus CMV-seronegativ blodprodukt. Der rapporteres ingen signifikant forskel i samlet mortalitet efter 2 år mellem grupperne ($45 \pm 10\%$ vs. $41 \pm 9\%$, ARR 4%). Den primære dødsårsag i seronegativ blodproduktgruppen var infektioner og akut *Graft versus Host Disease* (GVHD), mens det i IVIG-gruppen var multiorgansvigt sekundært til toksicitet og komplikationer til kemoterapi og strålebehandling [17].

Konklusion vedr. effekt på mortalitet

På baggrund af de 3 ovenstående studier var der ingen signifikant forskel på mortalitet ved immunglobulinbehandling vs. ingen behandling hos patienter, som fik foretaget allogene HSCT.

Alvorlige infektioner (kritisk)

De tre RCTs, som er beskrevet ovenfor, opgør også klinisk dokumenterede infektioner. Herunder infektionstype- og ætiologi, men sværhedsgraden af infektionerne er ikke beskrevet (Winston 1993, Sullivan 1996, Sullivan 1990). Det fremgår desuden af Sullivan 1990, der opgør behandlingsperioden fra 9 dage før til 90 dage efter transplantation hos patienter, der gennemgik HSCT pba. hæmatologisk neoplasie, at patienter blev udskrevet gennemsnitlig 99 dage efter transplantation. Det er således uklart, hvilke af de opgjorte infektioner, som opfyldte betingelserne for alvorlig infektion (er indlæggelseskrævende), jf. protokol. Derfor er kun tilstande, der med stor sandsynlighed må antages at være alvorlige (bakteriæmi/verificeret eller formodet bakteriel sepsis), medtaget i vurderingen af effektmålet alvorlige infektioner.

Sullivan 1990 definerede bakteriæmi ved 1 eller flere positive bloddyrkninger ledsaget af feber eller mere end 1 positiv bloddyrkning med samme mikroorganisme uanset infektionstegn. Sepsis blev defineret som 1 eller flere positive bloddyrkninger ledsaget af hypotension eller dokumenteret lokal infektion forårsaget af samme mikroorganisme som i bloddyrkningen. Baseline IgG niveau aflæses på figur 1 i artiklen til ca. $8\text{-}9\text{g/L}$ for både kontrol- og IVIG-gruppen. For de første 100 dage efter transplantation blev rapporteret signifikant øgede tilfælde med sepsis i kontrolgruppen ($68/13878$



patientdage i risiko = 0,49 pr. 100 patientdage) vs. i IVIG-gruppen (39/13415 patientdage i risiko = 0,29 pr. 100 patientdage. Særligt fandtes signifikant øget forekomst af gram-negativ sepsis (33/13878 patientdage i risiko = 0,24 pr. 100 patientdage vs. 11/13415 patientdage i risiko = 0,08 pr. 100 patientdage). Der rapporteredes ingen signifikant forskel ift. bakteræmi mellem grupperne (122/13878 = 0,88 pr. 100 patientdage (kontrol) vs. 121/13415=0,90 pr. 100 patientdage [9].

Sullivan 1996 anvendte samme definition for hhv. bakteræmi og sepsis som beskrevet ovenfor og rapporterede data for 2 perioder. Første periode omfattede dag 100-365, hvor IVIG-gruppen modtog profylaktisk IVIG, og anden periode omfattede dag 366-730, hvor IVIG-gruppen ikke modtog behandling. Baseline IgG aflæses på figur 1 i artiklen til ca. 8 g/L for både IVIG og kontrolgruppen. Blandt de 127 i kontrolarmen angives, at 3 modtog IVIG efter dag 90 posttransplantation (2 pga. tilbagevendende infektioner og svær hypogammaglobulinæmi (IgG < 4 g/L) og 1 for behandling af CMV- pneumoni).

For dag 100-365 blev rapporteret ingen signifikant forskel i incidensen af bakteræmi eller sepsis, som blev opgjort samlet i studiet (0,12 pr. 100 patientdage (kontrol) vs. 0,10 pr. 100 patientdage (IVIG) (95 % KI 0,69-2,71). For dag 366-730 rapporteredes ligeledes ingen signifikant forskel i incidensen mellem grupperne (< 0,01 pr. 100 patientdage (kontrol) vs. 0,01 pr. 100 patientdage (IVIG) [10].

Winston 1993 rapporterede 5 tilfælde med bakteræmi hos 24 patienter (21%) i CMV seronegativ blodprodukt gruppen vs. 9 tilfælde med bakteræmi hos 27 patienter (33 %) i IVIG-gruppen. Baseline IgG fremgår ikke af artiklen. Der blev rapporteret ingen signifikant forskel mellem grupperne ift. bakterielle infektioner samlet set ($p = 0,21$). Median opfølgningstid efter transplantation var 2,5 år hos de 11 overlevende, der fik seronegativt blodprodukt alene og 1,7 år hos de 11 overlevende i IVIG-gruppen [17].

Konklusion vedr. effektmålet alvorlige infektioner

I studierne er infektioner kun opgjort efter type og ætiologi uden sværhedsgrad er beskrevet. Desuden fremgår i et af studierne at patienterne blev udskrevet gennemsnitlig 99 dage efter transplantation hvorfor det er uklart hvilke af de opgjorte infektioner opfylder betingelserne for alvorlig infektion (er indlæggelseskrævende) jf. protokol. Derfor er kun tilstande der med stor sandsynlighed må antages at være alvorlige (bakteræmi/ verificeret eller formodet bakteriel sepsis) medtaget i vurderingen af effektmålet alvorlige infektioner.

På det foreliggende findes dokumentation for, at kortvarig IVIG-profylakse (første 100 dage posttransplantation) ift. ingen IVIG-behandling signifikant og klinisk relevant forebygger sepsis, herunder gram-negativ sepsis. Der er ikke dokumenteret forebyggende effekt på bakteræmi i denne periode. Efter 100 dage findes ingen signifikant forskel mellem grupperne ift. både sepsis og bakteræmi. Baseline IgG blev kun oplyst i Sullivan-studierne og lå her indenfor det i studiet angivne normalområde.

Klinisk dokumenterede infektioner (kritisk)

Som tidligere nævnt, er flertallet af studierne af ældre dato og sigter særligt mod forebyggelse af CMV-infektion. Dette skyldes, at CMV-infektioner har haft en særlig status, idet op til 40 % af patienterne fik en CMV-infektion eller reaktivering inden for det



første år efter HSCT [25]. CMV-infektion har været væsentlig årsag til morbiditet og mortalitet efter transplantation. Fagudvalget gør opmærksom på, at der siden er introduceret profylaktisk behandling, hvilket har nedsat incidensen af CMV-infektioner betydeligt. Håndteringen af CMV-infektion beskrevet i studierne anses derfor ikke som relevant ift. nuværende dansk klinisk praksis.

Data for klinisk dokumenterede infektioner er som nævnt opgjort i 3 RCTs (Winston 1993 og Sullivan 1990 og 1996).

Winston et al. rapporterer, at antallet og typen af bakterielle infektioner (13 hos 27 patienter vs. 8 hos 24 patienter (48 % vs. 33 %, $p = 0,21$)) og svampeinfektioner (5 infektioner/24 patienter (21 %) vs. 3 infektioner/27 patienter (11 %) ($P = 0,28$)) er uden signifikant forskel mellem gruppen, der modtager IVIG, vs. dem, der ikke gør. Derimod rapporteres signifikant færre ikke-CMV virale infektioner (9/27 (33 %) vs. 15/24 (63 %) $p = 0,03$ samt færre infektionsrelateret dødsfald i IVIG-gruppen (1/27 (4 %) vs. 5/24 (21 %), $P = 0,07$). CMV-infektion rapporteres hos 2/25 (7 %) i IVIG-gruppen og 2/23 (9 %) i CMV-seronegativ blodprodukt gruppen [17].

Sullivan 1990 rapporterer i løbet af de første 100 dage efter transplantation signifikant færre lokale infektioner i IVIG-gruppen vs. gruppen, der ikke modtager IVIG-behandling (lokal infektion 94/13415 = 0,70 pr. 100 patientdage vs. 144/13878 = 1,04 pr. 100 patientdage, RR 1,36 blandt kontroller, $P = 0,029$). Dette gør sig også gældende for sepsis som beskrevet under effektmålet alvorlige infektioner. Særligt angiver forfatterne, at der ikke findes signifikant forskel i den protektive effekt af IVIG-profylakse ved neutrofilocyttter under $1 \times 10^9/L$ og over denne værdi. Desuden rapporteres signifikant reduktion i den kumulative incidens af interstitiel pneumoni blandt CMV-seropositive patienter i IVIG-gruppen (13 %) ift. kontrolgruppen (22 %) ($p = 0,021$), dog uden den opnår mindste klinisk relevante forskel. Ift. CMV-infektion findes ingen forskel mellem grupperne [9].

Sullivan 1996 rapporterer for perioden 100-365 dage efter transplantation for alle infektioner ingen signifikant forskel mellem kontrol- og IVIG-gruppen med infektionsrate pr. 100 patientdage i risiko på hhv. 0,55 og 0,34 (95 % KI 0,89-1,79). Incidensen af lokal infektion synes marginal højere i kontrolgruppen vs. IVIG-gruppen (0,44 vs. 0,24, $P=0,066$), men opnår ikke statistisk signifikans. Som tidligere beskrevet findes i perioden ingen signifikant forskel i incidensen af bakteriæmi eller sepsis imellem grupperne. I perioden dag 366-730 findes samlet set færre infektioner end i første år, men infektionsraten pr. 100 dage i risiko findes her signifikant lavere i kontrolgruppen vs. gruppen, der tidligere har modtaget IVIG (0,12 vs. 0,19, $P = 0,03$). Raten for lokale infektioner findes ligeledes lavere i kontrolarmen (0,11 vs. 0,18, $P = 0,05$). For dag 730 rapporteres desuden signifikant lavere niveauer af IgG1 ($P = 0,035$) og IgA ($P = 0,037$) i gruppen, der har modtaget IVIG frem til dag 360 vs. kontrolgruppen. Forfatterne fraråder på baggrund heraf, at profylaktisk IVIG anvendes rutinemæssigt efter dag 90 posttransplantation ved fravær af hypogammaglobulinæmi [10].

Konklusion vedr. effekt på klinisk dokumenterede infektioner

Hos patienter med normalt IgG-niveau, der får foretaget allogen HSCT, er dokumenteret forebyggende effekt af kortvarigt profylaktisk IVIG-behandling (første 100 dage



posttransplantation) ift. lokale infektioner og sepsis. Efter de 100 dage og frem til 1 år findes ingen dokumentation for forebyggende effekt på alle infektioner. For patienter, der ophører profylaktisk IVIG efter 1 år, er efterfølgende fundet signifikant højere infektionsrate (også for lokale infektioner) sammenholdt med ubehandlede patienter.

Et studie (Winston 1993) finder ingen signifikant forskel ift. bakterielle og svampeinfektioner vs. Ingen IVIG-behandling, men rapporterer signifikant og klinisk relevant færre ikke-CMV virale infektioner. Patienternes IgG niveau er dog ikke oplyst, og der indgår kun få patienter i studiet.

Livskvalitet (kritisk)

Ved den systematiske litteratursøgning er der ikke fundet studier, der beskriver livskvalitet hos patienter, der får foretaget HSCT og modtager behandling med immunglobuliner vs. placebo/ingen behandling.

Bivirkninger (kritisk)

Bivirkninger opgøres i 3 RCTs (Winston 1993, Sullivan 1990 og Sullivan 1996).

Sullivan 1990 rapporterede bivirkninger under 14 af 2226 ugentlige IVIG-infusioner (0,6 %) i form af kulderystelser (10), feber (1), hovedpine (1), hudkløe (1) og flushing (1) [9].

Sullivan 1996 rapporterede bivirkninger ved 11 (1,4 %) af 779 infusioner hos 7/123 (5,7 %) i IVIG-gruppen i form af inflammation eller smerter ved infusionssted (3), kulderystelser (2), flushing (2), udslæt (2), hudkløe (1) og opkastning (1). Bivirkninger blev vurderet milde til moderate og ikke indlæggelseskrævende [10].

Winston 1993 rapporterede bivirkninger hos 4/27 (14,8 %) patienter i IVIG-gruppen. Tre patienter havde bivirkninger forbundet med 1 infusion, og 1 patient havde bivirkninger forbundet med 2 infusioner. Fem ud af 337 IVIG-infusioner var forbundet med bivirkninger i form af feber og kulderystelser (2 tilfælde), udslæt (2 tilfælde) og takykardi (1 tilfælde). Forfatterne beskrev IVIG-behandlingen som veltolereret hos patienterne [17].

Konklusion vedr. bivirkninger

Forekomsten af alvorlige bivirkninger er generelt ikke opgjort i studierne. For alle bivirkninger, der er opgjort, mangler der oplysninger om, de har ført til behandlingsophør. Bivirkninger beskrives milde til moderate og ikke indlæggelseskrævende.

Konklusion vedr. patienter, der får foretaget alloge HSCT

Der er fundet tre randomiserede studier, hvoraf det ene er et opfølgingsstudie. Samlet ses en klinisk relevant reduktion i alvorlige infektioner (herunder sepsis) samt klinisk dokumenterede lokale infektioner (infektionstegn i et begrænset område med eller uden positiv mikrobiologi) ved kortvarig profylaktisk IVIG-behandling (første 100 dage) efter alloge transplantation hos patienter med normalt IgG-niveau. Der er ingen dokumentation for forskel i mortalitet, og der er ikke fundet studier af livskvalitet. I opfølgingsstudiet, hvor patienterne ophørte behandlingen efter 1 år, blev der efterfølgende fundet signifikant højere infektionsrater, sammenholdt med ubehandlede



patienter. Forekomsten af alvorlige bivirkninger er generelt ikke opgjort i studierne. Rapporterede bivirkninger blev beskrevet som milde til moderate.

Den infektionsprofylaktiske effekt af immunglobulinbehandling ved allogeen HSCT er udelukkende undersøgt i ældre studier, som særligt sigter mod at forebygge CMV-infektion, hvilket ikke afspejler den nuværende kliniske praksis.

Immunglobulinbehandling anvendes ikke rutinemæssigt i dag, hvor der er indført forbedret diagnostik og anti-mikrobiel profylakse.

5.3.2 Immunglobulin vs. forebyggende behandling med antibiotika

Maligne hæmatologiske sygdomme

Der er kun fundet et enkelt studie, hvor immunglobulin er sammenlignet med profylaktisk behandling med antibiotika (McQuilten 2021). Dette studie indgår også i metaanalysen af Chai 2023.

Studiet randomiserede 63 patienter med MM, CLL eller NHL og IgG < 4 g/L, hvoraf 60 patienter modtog behandling med immunglobulin (IVIg/SCiG) eller Sulfotrim. Der er tale om et såkaldt feasibility-studie, der ikke var designet (powered) til at vise forskel i de forskellige effektmål, og der er kun publiceret et abstrakt, og oplysningerne er dermed sparsomme. Der var ikke signifikant forskel i mortalitet efter 12 måneder (24 vs. 29 %). Tid til første *major infection* var heller ikke signifikant forskellig (11,0 vs. 9,7 måneder), og hhv. 74 og 64 % af patienterne undgik en *major infection* i studieperioden. Der er ingen oplysninger om bivirkninger [5].

Metaanalysen af Chai 2023 inkluderer endvidere studier, hvor primær profylaktisk antibiotika er sammenlignet med placebo eller ingen behandling. Dette indgår ikke som et klinisk spørgsmål i Medicinrådets behandlingsvejledning. De anvendte antibiotika var levofloxacin, clarithromycin eller Sulfotrim anvendt i 2-3 måneder. Kort opsummeret var effekten ikke signifikant forskellig fra placebo eller ingen behandling på effektmålene mortalitet (4 studier), alvorlige infektioner (4 studier) eller klinisk dokumenterede infektioner (5 studier). I de enkelte studier viste kun et studie af Sulfotrim signifikant reduktion i alvorlige infektioner hos nydiagnosticerede MM-patienter i kemoterapi. Til gengæld sås samlet set en signifikant øget risiko for bivirkninger (4 studier), herunder alvorlige bivirkninger og interaktioner forbundet med clarithromycin.

Konklusion om immunglobulin vs. antibiotikaprofylakse

Der kan på baggrund af et enkelt sammenlignende studie ikke konkluderes noget om effekt og bivirkninger af immunglobulin ift. profylaktisk behandling med antibiotika. En nyere metaanalyse understøtter ikke generel brug af primær antibiotikaprofylakse, idet der ikke var effekt af kortvarig (2-3 måneder) profylaktisk behandling med antibiotika, men til gengæld flere bivirkninger og ved anvendelse af clarithromycin risiko for alvorlige bivirkninger og interaktioner.

Studierne omfatter ikke sekundær profylaktisk antibiotisk behandling målrettet organspecifikt fokus.



Hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT)

Ved den systematiske litteratursøgning er der ikke fundet studier der sammenholder immunglobulin med antibiotika hos patienter der gennemgår HSCT.

5.3.3 Immunglobulin i forskellig formulering eller dosis

Maligne hæmatologiske sygdomme

Der er kun fundet et enkelt RCT, der sammenlignede to doser af IVIG.

Chapel 1994b randomiserede 34 patienter med CLL og IgG under normal-niveau og nylig historik med alvorlig infektion til hhv. IVIG 0,25 (n=18) eller 0,5 g/kg (n=16) givet hver 4. uge. Hhv. 13 og 12 patienter gennemførte 1-års behandling (hhv. 198 og 180 patientmåneder for alle patienter) [15].

Der var 2 dødsfald i hver gruppe. Heraf et infektionsrelateret dødsfald i lavdosisgruppen. Der blev ikke fundet forskel i forekomsten af alvorlige infektioner eller alle infektioner (infektionsrate alle infektioner 22/198 mdr = 1,3/år vs. 23/180 mdr. = 1,5/år). Data er dog ikke tilstrækkeligt til at demonstrere dosisækvivalens. Der blev ikke observeret nogle alvorlige bivirkninger af behandlingen, men 10 tilfælde af milde bivirkninger som kulderystelser, feber og rygsmerter, hvoraf 8 tilfælde forekom i lavdosisgruppen.

Hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT)

Der er fundet 3 RCTs, der sammenligner IVIG i forskellige doser (Winston 2001, Abdel-Mageed 1999 og Wolf 1996). Ingen af studierne havde en kontrolgruppe, der ikke fik IVIG-behandling.

Mortalitet (kritisk)

Winston 2001 inkluderede 618 patienter, der fik foretaget allogene HSCT randomiseret til hhv. IVIG 0,1g/kg, 0,5g/kg og 0,25 g/kg ugentlig fra dag 2 til dag 90 posttransplantation, herefter månedligt til dag 360. De 3 IVIG-grupper var balanceret ift. alder, underliggende sygdom, sygdomsprognose, marvkilde, forberedende behandlingsregimer inden transplantation, CMV-status hos modtager/donor samt lægemiddeltypen og doser for GVHD-profylakse. Der var en større andel af mænd i gruppen med IVIG 0,1g/kg (71 %) sammenholdt med hhv. gruppen, der modtog 0,25g/kg (56 %) og 0,5 g/kg (58 %), P = 0,003. Flere donor/modtager i IVIG 0,1 g/kg-gruppen var desuden matchet mænd til mænd. Der rapporteres ingen signifikant forskel i samlet overlevelse mellem grupperne 1 år efter transplantation (52 % i 0,1 g/kg gruppen, 51 % i 0,25g/kg gruppen og 52 % i 0,5g/kg gruppen, P = 0,99). De hyppigste årsager til dødsfald var tilbagefald af hæmatologisk malignitet, GVHD eller infektion [7].

Abdel-Mageed 1999 inkluderede 332 patienter, der fik foretaget allogene HSCT randomiseret til ugentlig IVIG 0,25g/kg eller 0,5 g/kg fra dag 8 før til 111 dage efter transplantation. Risikofaktorer rapporteres ligeligt fordelt mellem de 2 grupper. Opfølgningstid for overlevelse var 160 dage. 36 patienter var *lost to follow up* inden dag 160. Årsager til tidligt studieophør blev rapporteret ikke relateret til IVIG-behandling. Der rapporteres ingen signifikant sammenhæng mellem IVIG-dosis og event-free survival (P = 0,4) [8].



Wolff 1996 inkluderede 618 patienter der gennemgik allogene HSCT randomiseret til hhv. IVIG 0,1 g/kg, 0,25 g/kg og 0,5 g/kg ugentlig fra 1 uge før til 90 dage efter transplantation, herefter månedlig administration i 1 år. Grupperne var balanceret ift. alder, køn, vægt, transplantationstype, HLA-match, CMV-antistofstatus og diagnose. Antal infektioner var opdelt efter, om de forekom i perioden fra transplantation og 50 dage frem eller fra dag 50 til dag 365. Samlet ikke-relapse relateret overlevelse for 1 år rapporteres til ca. 50 % i hver gruppe uden signifikant forskel mellem grupperne ($P > 0,10$) [12].

Konklusion vedr. mortalitet

På baggrund af ovenstående er der ingen dokumentation for, at IVIG-behandling i doserne 0,1 g/kg, 0,25g/kg og 0,5 g/kg sammenlignet indbyrdes medfører signifikant forskel i mortalitet hos patienter, der gennemgår allogene HSCT.

Alvorlige infektioner (kritisk)

Se afsnit vedr. effektmålet klinisk dokumenterede infektioner.

Klinisk dokumenterede infektioner (kritisk)

Winston 2001 rapporterede den samlede infektionsrate og typen af infektioner som ens i alle tre grupper under hele forløbet. Ligeledes blev der ikke rapporteret signifikant forskel i antal infektionsrelaterede dødsfald ($P = 0,17$) [7].

Abdel-Mageed 1999 rapporterede ingen signifikant forskel i infektionsrisikoen mellem de to IVIG-grupper. Det bemærkes, at i studiet har flere patienter modtaget profylakse mod herpes, svampe og bakteriel infektion, lidt flere i lavdosis-gruppen end i højdosisgruppen (91 vs. 72). Alder blev rapporteret som eneste risikofaktor signifikant associeret med fatal infektion (jo højere alder, jo større kumulativ incidens af fatale infektioner). Forfatterne fandt ingen sammenhæng mellem IVIG-dosis og alder, der kunne forklare forskellen i incidens ($P > 0,7$). Der blev i alt rapporteret 77/131 (59 %) infektionsrelaterede dødsfald [8].

Wolff 1996 rapporterede ingen signifikant forskel i incidensen af infektiøse komplikationer mellem IVIG-grupper, der modtog hhv. 0,1g/kg, 0,25 g/kg og 0,50 g/kg ($P > 0,10$) [12].

Konklusion vedr. klinisk dokumenterede infektioner

Der findes ingen dokumentation for, at IVIG-behandling i doserne 0,1 g/kg, 0,25g/kg og 0,5 g/kg sammenlignet indbyrdes medfører signifikant forskel på infektionsrate og typen af infektioner hos patienter, der får foretaget allogene HSCT. Alder blev dog rapporteret som risikofaktor signifikant associeret med fatal infektion, dvs. jo højere alder, jo større kumulativ incidens af fatale infektioner, dog uden der blev fundet sammenhæng mellem IVIG-dosis og alder, der kunne forklare forskellen i incidens.

Livskvalitet (kritisk)

Ved den systematiske litteratursøgning er der ikke fundet studier, der beskriver livskvalitet hos patienter, der får foretaget HSCT og modtager forskellige doser af immunglobulin.



Bivirkninger (kritisk)

Winston 2001 rapporterede uønskede hændelser under 686/8505 infusioner (8,1 %), der i en eller anden grad forventes relateret til IVIG-behandling. 317 patienter oplevede mindst en uønsket hændelse relateret til infusion. Både antallet af patienter med uønskede hændelser samt antallet af infusioner associeret med uønskede hændelser var ens i grupperne. Uønskede hændelser, der opstod ved ≥ 1 % infusioner, var kulderystelser, feber, hovedpine, myalgier, hypertension, hypotension, kvalme og opkastning. Af disse er beskrevet signifikant øget forekomst af kulderystelser ($P = 0,007$) og hovedpine ($p = 0,015$) hos patienter i 0,5g/kg (hhv. 25 % og 16 %) og 0,25 g/kg (hhv. 32 % og 14 %) sammenholdt med 0,1 g/kg gruppen (hhv. 18 % og 7 %). Ingen alvorlige uønskede hændelser blev tilskrevet IVIG. Der var ingen signifikant forskel i incidensen af veno-okklusiv sygdom mellem grupperne [7].

I de to øvrige studier (Abdel-Mageed 1999 og Wolff 1996) var der ingen oplysninger ift. uønskede hændelser.

Konklusion vedr. bivirkninger

Et enkelt studie rapporterede uønskede hændelser. Her findes ikke dokumentation for, at IVIG-behandling i doserne 0,1 g/kg, 0,25g/kg og 0,5 g/kg sammenlignet indbyrdes medførte signifikant forskel på antallet af uønskede hændelser, der i en eller anden grad kunne forventes relateret til IVIG-behandling. Hyppigste uønskede hændelser var kulderystelser, feber, myalgier, hypertension, hypotension, kvalme og opkastninger. I højdosis-gruppen (0,5 g/kg) blev rapporteret signifikant øget forekomst af hovedpine og kulderystelser vs. lavdosisgruppen (0,1 g/kg). Ingen alvorlige uønskede hændelser bliver tilskrevet IVIG-behandling.

Konklusion vedr. patienter, der gennemgår allogen HSCT behandlet med forskellige IVIG-doseringer

Samlet set findes ingen dokumentation for, at IVIG-behandling i doserne 0,1 g/kg, 0,25g/kg og 0,5 g/kg sammenlignet indbyrdes medfører signifikant forskel i mortalitet, infektionsrate og type af infektioner hos patienter, der får foretaget allogen HSCT.

Et studie rapporterede uønskede hændelser, der dokumenterede ingen signifikant forskel i antallet af uønskede hændelser, der i en eller anden grad kunne forventes relateret til IVIG-behandling. I højdosisgruppen (0,5 g/kg) blev rapporteret signifikant øget forekomst af hovedpine og kulderystelser vs. lavdosisgruppen (0,1 g/kg). Ingen alvorlige uønskede hændelser blev tilskrevet IVIG-behandling. Da data kun stammer fra et enkelt studie, bør resultaterne tolkes med forsigtighed.

Der er i den systematiske litteratursøgning ikke fundet studier, der beskriver livskvalitet hos patienter, der får foretaget HSCT og modtager forskellige doser af immunglobulin.

5.3.4 Observationelle studier

Metaanalysen af Bonet omfatter, ud over RCTs, 18 observationelle studier. Kun to af disse studier undersøgte effekten af immunglobuliner sammenlignet med ingen behandling i anden form for kontrolleret design (Mallick 2020, Visentin 2015). Forfatterne til metaanalysen vurderer, at de to studier er af god kvalitet (≥ 5 stjerner på the Newcastle-



Ottawa Scale). De øvrige studier er før- og efterdesign eller rent deskriptive (se bilag 5 for yderligere information).

Studiet af ([Malik 2021](#)) er et retrospektivt amerikansk registerstudie finansieret af CSL Behring, hvor data for 1.019 patienter, der blev behandlet med virksomhedens IVIG eller SCIG-præparat, er sammenlignet med en matchet kontrolgruppe. Før behandlingen var frekvensen af alvorlige bakterielle infektioner højere sammenlignet med frekvensen i kontrolgruppen. Efter 12 måneders behandling med IgG var frekvensen faldet til samme niveau. Studiet er dog forbundet med væsentlig risiko for bias og confounding, hvor der bl.a. var væsentlige forskelle mellem de to patientgrupper (se bilag 5 for uddybning).

Studiet af [Visentin 2015](#) er en retrospektiv gennemgang af 706 patienter med CLL, som blev henvist i perioden 1983-2013. Patienter med alvorlige infektioner havde højere dødelighed sammenlignet med patienter uden alvorlige infektioner, og det gennemsnitlige IgG-niveau var signifikant lavere. Det bedste forebyggende cut-off blev beregnet til 7,44 g/L. Risiko for alvorlig infektion var større hos patienter, der både havde 'antibody-deficit' og tidligere havde modtaget kemoterapi, og blev i denne højrisikogruppe signifikant reduceret ved IgG substitutionsbehandling. Forskel i overlevelse var ikke statistisk signifikant. (se bilag 5 for uddybning).

Observationelle studier med skift fra IVIG til SCIG

Herudover er der via metanalysen og referencetjek fundet tre studier, der viser uændret eller højere IgG-niveau ved skift fra IVIG til SCIG og umiddelbart ingen tegn på ændringer i infektionsfrekvens, men muligvis mere hovedpine ved behandling med IVIG ([Spadaro 2016](#), [Campagno et al. 2014](#), [Sundin et al. 2014](#)). Studierne understøtter således de sparsomme data fra det randomiserede studie og fagudvalgets kliniske erfaring med skift fra IVIG til SCIG (Se bilag 5 for uddybning).

5.3.5 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet vurderes samlet set som meget lav. Begrundelse uddybes nedenfor.

Risiko for bias

Risiko for bias for RCTs af patienter med maligne hæmatologiske sygdomme er baseret på det systematiske review af Chai 2023 (se bilag 6). Studierne, der sammenligner immunglobulin ift. placebo eller ingen behandling (Boughton 1995, Chapel 1994a, Cooperative Group 1988, Griffiths 1989, Molica 1996, Musto 1995, Vacca 2018), vurderes med uklar 'Random sequence generation' og 'Allocation concealment'. I det studie, der direkte sammenligner immunglobulinbehandling med antibiotika (McQuilten 2021), er der høj risiko for bias pga. 'Allocation concealment'.

I 4 af studierne (McQuilten 2021, Molica 1996, Musto 1995, Vacca 2018) er der herudover risiko for bias pga. manglende blinding af både studiedeltagere og sundhedspersonale. I 2 af studierne (Molica 1996, Musto 1995) findes desuden manglende blinding af assessor ved vurdering af effektmål. I et studie (Vacca 2018) er dette punkt uklart. Derudover findes uklarhed ift. 'selective reporting' for McQuilten 2021 (kun abstract er tilgængeligt) samt for 2 studier (Molica 1996, Musto 1995) for 'Other biases'. Risiko for bias for øvrige punkter vurderes uproblematiske for studierne.



I de analyser, hvor et eller flere af studierne (McQuilten 2021, Molica 1996, Musto 1995, eller Vacca 2018) er der anledning til at nedgradere evidensen med et niveau pga. risiko for bias for alle effektmål. Mht. effektmålet livskvalitet, som er patientrapporteret, nedgraderes yderligere et niveau pga. manglende blinding.

Indirectness

I nogle studier indgår også patienter, der ikke har hypogammaglobulinæmi, eller hvor der ikke er tilstrækkelige oplysninger herom, og det er således uklart, i hvilket omfang resultaterne afspejler patienter med hypogammaglobulinæmi. Dette giver anledning til at nedgradere evidensen med et niveau pga. *indirectness*.

Imprecision

Metaanalyserne omfatter generelt få studier af få patienter, hvilket generelt medfører *imprecision* for alle effektmål, hvilket giver anledning til at nedgradere evidensen med ét niveau for effektmålene mortalitet og infektioner. For effektmålet alvorlige bivirkninger, hvor der er tale om både få patienter og få hændelser, er der grundlag for at nedgradere yderligere et niveau pga. de meget brede konfidensintervaller.

Inconsistency

Effekttestimatet for klinisk dokumenterede infektioner var fundet med moderat heterogenecitet, hvilket giver anledning til at nedgradere evidensen for dette vigtige effektmål med ét niveau.

For livskvalitet indgår kun et enkelt studie, og heterogeneciteten kan derfor ikke vurderes på den baggrund, hvilket også giver anledning til nedgradering for dette effektmål.

Publikationsbias

Medicinerådet har ikke fundet oplysninger, der indikerer publikationsbias.

5.4 Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler

Der kan være forskellige patientkarakteristika og præferencer, som gør, at det hos nogle patienter er mere hensigtsmæssigt at anvende IVIG i stedet for SCIG eller omvendt. Herudover kan nogle patienter foretrække faciliteret SCIG fremfor almindelig SCIG eller omvendt, ligesom der kan være situationer, hvor det ene vil være mere hensigtsmæssigt end det andet.

Fagudvalget vurderer, at det i de fleste tilfælde vil være mest hensigtsmæssigt at anvende SCIG fremfor IVIG pga. muligheden for hjemmebehandling og lavere omkostninger til sygehusbesøg. Fagudvalget vurderer også, at de fleste patienter vil foretrække hjemmebehandling med SCIG fremfor IVIG-behandling på sygehus.

Dette understøttes af et systematisk review af Overton et al. fra 2021, hvor der indgik 18 studier af patienter med primær immundefekt, CIDP eller MMN, der sammenlignede SCIG med IVIG. Selvom der ikke indgik studier af patienter med sekundær immundefekt, kan patienternes præferencer formentlig overføres. I 16 ud af 18 studier foretrak



patienterne SCIG fremfor IVIG. Dette blev begrundet med, at det var bekvemt, at lægemidlet kan anvendes i hjemmet, så man undgår at skulle tage på sygehuset, mindre tidsforbrug og mere uafhængighed. Patienter, der foretrak IVIG, begrundede det med lavere doseringshyppighed, føling af større sikkerhed ved tilstedeværelse af sundhedsprofessionelle, eller at de ikke brød sig om at selvadministrere lægemidlet.

Studiet har ikke opgjort, om der er forskel på alder eller andre patientkarakteristika, der har indflydelse på patienternes præferencer, og præference for hhv. almindelig og faciliteret SCIG er heller ikke opgjort.

Det er fagudvalgets erfaring, at det typisk er ældre patienter, der vil foretrække IVIG-behandling på sygehus frem for hjemmebehandling med SCIG, fordi de føler sig mere trygge ved, at behandlingen varetages af sundhedspersonalet. Ved behandlingen af mindre børn har fagudvalget endvidere erfaring for, at det er vanskeligt at komme igennem med faciliteret SCIG, da der skal administreres et forholdsvist stort volumen.

Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at min 70 % kan behandles med det billigste SCIG (almindeligt eller faciliteret), der bliver 1. valg i en eventuel lægemiddelrekommandation.

5.5 Samlet klinisk rækkefølge af lægemidler

Medicinerådet anbefaler SCIG fremfor IVIG, da de fleste patienter vil foretrække SCIG som hjemmebehandling frem for månedlige sygehusbesøg til administration af IVIG. Samtidig kræver hjemmebehandling med SCIG mindre kapacitet på sygehusene end behandling med IVIG.

IVIG kan overvejes fremfor SCIG i følgende situationer:

- Forventning om kort behandlingsvarighed.
- Behov for meget høje doser immunglobulin, der er vanskelige at administrere subkutant.
- Hudproblemer, der gør, at lægemidlet ikke kan anvendes subkutant.
- Problemer eller utryghed ved selvinjektion (fx hos skrøbelige patienter).

Medicinerådet vurderer, at alle IVIG-præparater er klinisk ligestillede gram til gram til alle patienter, hvor der er indikation for at anvende IVIG fremfor SCIG.

Medicinerådet vurderer også, at alle SCIG-præparater, som udgangspunkt er klinisk ligestillede gram til gram til 70 % af nystartede patienter i SCIG-behandling.

Hos små børn er det dog vanskeligt at anvende fSCIG (HyQvia) pga. det meget store volumen, der skal gives ad gangen. Derfor foretrækkes almindelig SCIG givet ca. en gang om ugen til disse patienter. Herudover kan der være hensyn til compliance eller andre hensyn til patienten, herunder patientpræferencer, der gør, at det er mere hensigtsmæssigt at anvende en behandling, der gives månedlig fremfor ugentlig.



6. Øvrige forhold

6.1 Kriterier for opstart af behandling

På baggrund af gennemgang af evidens for effekt af immunglobuliner ift. placebo har fagudvalget defineret følgende kriterier for opstart af behandling.

Inden stillingtagen til opstart af immunglobulinsubstitution bør følgende være opfyldt:

- Patienten er vaccineret iht. nationale anbefalinger for patienter med sekundær immundefekt (årlig influenza- og adækvat pneumokok-vaccination).
- Antibiotikaprofylakse med målrettet antibiotika overvejes hos patienter med kendt organspecifik fokus (fx fokus i urinveje, kendte bronkiektasier og gentagne lungeinfektioner).

Opstartskriterier for immunglobulin ved hæmatologisk sygdom

Patienter med vedvarende hypogammaglobulinæmi (IgG < 4 g/L) og svære eller tilbagevendende verificerede bakterielle infektioner.

Herudover vurderer fagudvalget, at immunglobulin kan overvejes til:

- Patienter med IgG < 6 g/L (eller under den nedre grænse for det aldersrelaterede referenceområde), hvor klinikerne skønner, at lavt IgG har været en afgørende enkeltfaktor for udvikling af infektion, og patienten inden for de sidste 6 måneder har haft:
 - mindst to alvorlige indlæggelseskrævende bakterielle infektioner, eller
 - mindst ét tilfælde af livstruende bakteriel sepsis, eller
 - mindst to verificeret antibiotikakrævende bakterielle infektioner.

Denne vurdering bør inddrage følgende:

- Er antibiotika profylakse forsøgt?
- Immunglobulinsubstitution medfører primært forbedret immunitet mod infektioner forårsaget af kapselbærende bakterier som pneumokokker.
- Vurdering af patientens totale immunitetskompetence ud over hypogammaglobulinæmi, fx samtidig intensiv immunsupprimerende behandling, og kemoterapi-associeret mucositis.
- Mulighed for reversibilitet af hypogammaglobulinæmi og anden immunparese.
- Funktionel B-celle-immunitet vurderet ud fra vaccinationsrespons for pneumokok- og difteri/tetanus-vaccination.
- Recidiverende ikke-alvorlige infektioner er ikke sufficient indikation.
- Primær profylakse med immunglobulin anbefales ikke.



Hos patienter, der har en IgG-M-komponent, er det totale IgG-niveau ikke et retvisende udtryk for den humorale immunfunktion. Det totale IgG-niveau som markør for reel immunparese bør vurderes kritisk, da normal eller høj IgG også kan skyldes monoklonal IgG-forhøjelse og/eller inflammation. I disse tilfælde kan niveauet af IgM, IgA, kappa/lambda kæde ratio og b-lymfocyt antal samt andre immunologiske undersøgelser bidrage til vurdering af IgG-niveauet som markør for B-celle-funktion.

Opstartskriterier for immunglobulin efter allogen HSCT

- Patienter, der gennemgår allogen HSCT med betydelig hypogammaglobulinæmi IgG < 4 g/L uanset hyppigheden og sværhedsgraden af infektioner.

Opstartskriterier for immunglobulin hos patienter med hypogammaglobulinæmi, der ikke har hæmatologisk sygdom eller har gennemgået HSCT

- Immunglobulinsubstitution kan overvejes i særlige situationer til patienter med sekundær immundefekt og hypogammaglobulinæmi, der ikke er relateret til hæmatologisk sygdom eller HSCT.

Vurdering af disse patienter fordrer specialiseret udredning i samarbejde indbefattende undersøgelse af vaccinationsrespons og udvidet immunologisk undersøgelse i samarbejde med klinisk immunologi.

Herudover gælder som udgangspunkt de samme kriterier for opstart af immunglobulin som for patienter med hæmatologisk sygdom, dvs.:

- Patienter med vedvarende hypogammaglobulinæmi (IgG < 4 g/L) og svære eller tilbagevendende verificerede bakterielle infektioner.

Herudover vurderer fagudvalget, at immunglobulin kan overvejes til:

- Patienter med IgG < 6 g/L (eller under den nedre grænse for det aldersrelaterede referenceområde), hvor klinikerne skønner, at lavt IgG har været en afgørende enkeltfaktor for udvikling af infektion, og patienten inden for de sidste 6 måneder har haft:
 - mindst to alvorlige indlæggelseskrævende bakterielle infektioner, eller
 - mindst ét tilfælde af livstruende bakteriel sepsis, eller
 - mindst to verificeret antibiotikakrævende bakterielle infektioner.

Denne vurdering bør inddrage følgende:

- Er antibiotika profylakse forsøgt?
- Immunglobulinsubstitution medfører primært forbedret immunitet mod infektioner forårsaget af kapselbærende bakterier som pneumokokker.
- Vurdering af patientens totale immunitetskompetence ud over hypogammaglobulinæmi, fx samtidig intensiv immunsupprimerende behandling, og kemoterapi-associeret mucositis
- Mulighed for reversibilitet af hypogammaglobulinæmi og anden immunparese.



- Funktionel B-celle-immunitet vurderet ud fra vaccinationsrespons for pneumokok- og difteri/tetanus-vaccination.
- Recidiverende ikke- alvorlige infektioner er ikke sufficient indikation.
- Primær profylakse med immunglobulin anbefales ikke.

6.1.1 Baggrund for opstartskriterier

Antibiotikaprofylakse

Fagudvalget bemærker, at under covid-pandemien, mens der var forsyningsproblemer med immunglobulin, har der flere steder været god erfaring med profylaktiske antibiotika som alternativ til immunglobulinsubstitution. Der er fundet et enkelt feasibility-studie, der sammenligner disse, hvor der ikke kan konkluderes noget om effekt og bivirkninger af immunglobulin ift. profylaktisk behandling med antibiotika. Fagudvalget erfarer, at hos udvalgte med kendt organspecifik fokus kan målrettet antibiotika overvejes, fx ved urinfokus, kendte bronkiektasier og gentagne lungeinfektioner.

Immunglobulin ved maligne hæmatologiske sygdomme

Kriterier for opstart med immunglobulin svarer til den godkendte indikation fra EMA: *Substitutionsbehandling ved sekundære immundefektsygdomme (SID) hos voksne, børn og unge (0-18 år) med svære eller tilbagevendende infektioner, ineffektiv antimikrobiel behandling og enten dokumenteret, specifikt antistofsvigt (PSAF) eller serum-IgG-niveau på < 4 g/l.*

Der stilles således krav om både betydelig infektionshistorik og betydelig hypogammaglobulinæmi defineret som IgG < 4 g/L. Alternativt kan PSAF anvendes, der dokumenteres ved, at patienten ikke er i stand til at opbygge et tilstrækkeligt immunrespons (mindst en fordobling i IgG-antistoftiter på pneumokok polysaccharid- og polypeptid antigen vaccine).

Den nedre grænse for IgG hos voksne er i Danmark 6,1 g/L for mænd over 18 år og kvinder over 50 år. For kvinder mellem 18-50 år er grænsen 6,9 g/L (se tabel 3-2 i det tidligere afsnit 3).

Kriterier for at overveje behandling er baseret på de kliniske studier, hvor evidensen for behandling af patienter med højere IgG-niveau er mindre klar, samt på følgende danske og internationale guidelines:

- I [Dansk Lymfomgruppes retningslinje for CLL fra 2019](#) anbefales immunglobulinsubstitution med SCiG 0,1 mg mg/kg/uge eller IViG (loading 0,5 g/kg i 3 dage) efterfulgt af 0,2-0,4 g/kg hver 3.-4. uge til:
 - patienter med > 1 antibiotikakrævende infektion inden for 3 måneder og IgG < 6 g/l behandles med immunglobuliner.

Retningslinjerne er dog under opdatering.



- I [DMSG's retningslinje for myelomatosebehandling fra 2017](#) fremgår det, at immunglobulinsubstitution kan overvejes hos patienter med gentagne infektioner især forårsaget af kapselbærende bakterier og med verificeret hypogammaglobulinæmi (IgG-niveau ikke angivet).
- I en [australsk guideline for Erhvervet hypogammaglobulinæmi sekundært til maligne hæmatologiske sygdomme eller HSCT fra 2020](#) anbefales opstart af behandling ved:
 - Betydelig hypogammaglobulinæmi med serum IgG mindre end 4g/L (eksklusive paraprotein) uanset hyppigheden og sværhedsgraden af infektioner.
ELLER
 - Serum IgG (eksklusive paraprotein) større end 4g/L, men mindre end den nedre grænse for det aldersrelaterede referenceområde med mindst én livstruende infektion inden for de sidste 12 måneder.
ELLER
 - Serum IgG (eksklusive paraprotein) større end 4 g/l, men mindre end den nedre grænse for det aldersrelaterede referenceområde med mindst to alvorlige infektioner inden for de sidste seks måneder, der kræver mere end standardkure med antibiotika (fx hospitalsindlæggelse, intravenøs eller langvarig antibiotikabehandling).

Bemærk, at ovennævnte også omfatter allogen HSCT.

Immunglobulin ved allogen HSCT

Ift. allogen HSCT er alle inkluderede studier ældre og afspejler ikke aktuel infektionshåndtering/profylakse ved HSCT, hvor der er indført forbedret anti-mikrobiel profylakse og diagnostik, og hvor immunglobulinbehandling ikke anvendes rutinemæssigt. Studierne kan derfor ikke anvendes som basis for en anbefaling.

Af [EBMT Handbook 2019](#) fremgår, at der ofte forekommer infektioner med kapselbærende bakterier (*Streptococcus pneumoniae* og *Hæmophilus influenzae*) sent i perioden efter transplantation. Som profylakse mod infektioner, der opstår senere end 100 dage posttransplantation og målrettet hovedsagelig kapselbærende bakterier, anbefales IVIG til patienter med hypogammaglobulinæmi (IgG < 4g/L).

Derudover anbefales også immunglobulinsubstitution til patienter med kronisk *Graft versus Host Disease* (uhensigtsmæssig angreb på recipientens normale celler/organer) ved hypogammaglobulinæmi IgG < 4 g/L eller recidiverende infektioner.

Til patienter med langvarige substitutionsbehov eller tidligere anafylaktiske reaktioner anbefales SCIG.

Fagudvalget erfarer, at kritiske infektioner kan reduceres ved immunglobulinsubstitution hos patienter, der får foretaget allogen HSCT ved S-IgG < 3,5 g/L. IgG-niveauerne skal følges løbende, idet nogle patienter genvinder B-celle-funktion med egenproduktion.



6.2 Monitorering af effekt

Før stillingtagen til opstart af immunglobulinsubstitution måles patientens IgG-niveau, og patientens infektionshistorik vurderes og dokumenteres.

Serum IgG målt ved to forskellige tidspunkter med et interval på mindst 3 uger med mindst én prøve taget, når patienten ikke har en aktiv infektion). Serumniveauer af IgA og IgM bør også måles, da de kan være vejledende for, om der er sket remission af generel immunparese, da immunparesen afficerer alle immunglobulinklasser (og serum IgG holdes "kunstigt" oppe af behandlingen med IgG).

Vurdering af patientens infektionshistorik omfatter:

- Antal dokumenterede infektioner de seneste 12 måneder
- Infektionstype (organ, mikroorganisme)
- Sværhedsgrad (indlæggelseskrævende, livstruende, sepsis mv).

Samme parametre samt bivirkninger vurderes og dokumenteres efter 3 og 6 måneder, hvor der tages stilling til, om behandlingen skal fortsætte, evt. med dosisjustering iht. mål for IgG-niveau, eller pauseres (se afsnit om seponering).

Ved fortsat behandling ud over 6 måneder vurderes effekt og bivirkninger hver 6. måned.

Dosisjustering

Dosis justeres med henblik på at opnå en kumulativ månedlig dosis i størrelsesordenen 0,4 til 0,8 g/kg (2,0 til 4,0 ml/kg) legemsvægt med henblik på at stile mod en IgG-dalværdi på 6 g/l. IgG-dalniveauerne bør måles og vurderes i forening med patientens kliniske respons. Hvis patienten fortsat oplever alvorlige infektioner, overvejes justering af dosis og/eller behandlingsintervallet for at tilstræbe en IgG-dalværdi mellem 6 og 8 g/L. Højere værdier anbefales ikke. Dosisreduktion kan forsøges hos patienter, der ligger højt i dette interval og har været fri for bakterielle infektioner de sidste 6-12 måneder.

6.3 Kriterier for seponering

Opfølgning på effekt og bivirkninger skal indledningsvis ske hhv. 3 og 6 måneder efter, behandlingen med immunglobulin er iværksat. Ved denne opfølgning tages stilling til, om behandlingen skal fortsætte, pauseres eller seponeres (se afsnit 6.2).

Hvis behandlingen fortsætter ud over 6 måneder, skal opfølgning herefter ske hver 6. måned, hvor der hver gang tages stilling til, om behandlingen skal fortsætte, pauseres eller seponeres.

Pausering

Pausering af behandlingen med immunglobulin kan med fordel overvejes i sommerperioden (fx 1. maj til 1. oktober) da risikoen for luftvejsinfektioner er lavere i denne periode sammenlignet med vinterhalvåret. Ved recidiv af infektioner kan opstart



af antibiotika-profylakse overvejes som alternativ fremfor at genopstarte behandlingen med immunglobulin (se afsnit 6.1).

Seponering

Seponering af behandlingen med immunglobulin bør forsøges 6-12 måneder efter, behandlingen er opstartet. Det er vigtigt, at vintermånederne, hvor luftvejsinfektioner er hyppigere, indgår i behandlingsperioden, for at effekten af behandlingen kan vurderes. Ved recidiv af infektioner kan behandlingen genoptages.

Under immunglobulinsubstitution kan IgG ikke anvendes isoleret som markør for B-celle-niveau/funktion. Immunglobulinpræparater indeholder minimale mængder af IgM og IgA, og monitorering heraf i kombination med måling af antal B-celler kan derfor anvendes som markør for B-celle-funktion/antal. Stigning i IgA og/eller IgM kan således understøtte forsøg på seponering/pausering af immunglobulin.

6.3.1 Baggrund for seponeringskriterierne

Der er i litteratursøgningen ikke fundet studier, der omhandler seponering. De studier, der indgår i behandlingsvejledningen, dokumenterer ikke forskel i mortalitet ved immunglobulinbehandling sammenholdt med placebo/ingen behandling, og varer sjældent over 1 år.

6.4 Skift mellem præparater

Ved skift mellem forskellige IVIG og/eller SCIG anvendes gram til gram-substitution.

Manglende effekt

Ved manglende effekt, som ikke skyldes inadækvat stigning i IgG ved anvendelse af et specifikt præparat, bør der ikke skiftes til et andet præparat, da der er tale om en klasseeffekt. Det gælder også mellem IVIG og SCIG.

Bivirkninger

Bivirkninger kan være indikation for at skifte mellem IVIG og SCIG, da bivirkningsprofilerne er forskellige. Ved IVIG ses typisk bivirkninger som feber, kulderystelser og rygsmerter, mens bivirkninger ved SCIG typisk er lokale reaktioner som ødemer og andre reaktioner på injektionsstedet, og mindre hyppigt systemiske infektioner.

Praktiske forhold

Skift kan umiddelbart foretages imellem de forskellige IVIG-præparater, der administreres på sygehus.

Mange patienter, som er opstartet med IVIG på sygehus, kan med fordel skifte til SCIG som vedligeholdelsesbehandling.

Ved skift hos patienter i hjemmebehandling med SCIG skal der tages højde for forskelle i styrke, injektionsvolumen, infusionshastighed og håndtering af de forskellige



præparater og pumper. Det gælder både ved skift mellem de almindelig SCIG og særligt ved skift mellem almindelig og faciliteret SCIG, hvor injektionsvolumen er meget større.

Skift mellem SCIG-præparaterne kræver derfor betydelige ressourcer, da patienten skal oplæres i at anvende et nyt præparat. Ved skift af rene økonomiske årsager skal der derfor tages højde for de ekstra omkostninger og besvær for patient og sygehus, som skiftet er forbundet med.

Udbudsaftalerne indgås typisk for 4 år ad gangen, da der er særlige omstændigheder vedr. disse aftaler.

Set i lyset af, at man tilstræber kortvarig behandling, seponeringsforsøg efter 6-12 måneder, og ved fortsat behandling, fornyet stillingtagen hver 6. måned, vurderer fagudvalget, at der skal en betydelig besparelse til at opveje de ressourcer og ulemper, der vil være ved at skifte patienterne.



7. Referencer

1. RADS. RADS Fagudvalg for immunglobulinsubstitution til patienter med Sekundaere immundefekter: Baggrundsnotat [internet]. 2014. Tilgængelig fra: www.lymphoma.dk
2. European Medicines Agency (EMA). Hizentra - Produktresumé. 2011.
3. European Medicines Agency (EMA). Privigen - Produktresumé. 2014.
4. European Medicines Agency (EMA). HyQvia - Produktresumé. 2013.
5. McQuilten Z, Weinkove R, Crispin P, Degelia A, Dendle C, Gilbertson M, et al. Rational: a randomised controlled feasibility trial comparing prophylactic immunoglobulin with antibiotics in patients with acquired hypogammaglobulinemia secondary to haematological malignancies. I EHA Virtual Congress Abstract Book ; 2021.
6. Vacca A, Melaccio A, Sportelli A, Solimando AG, Dammacco F, Ria R. Subcutaneous immunoglobulins in patients with multiple myeloma and secondary hypogammaglobulinemia: a randomized trial. *Clin Immunol.* 2018;191:110–5.
7. Winston DJ, Antin JH, Wolff SN, Bierer BE, Small T, Miller KB, et al. A multicenter, randomized, double-blind comparison of different doses of intravenous immunoglobulin for prevention of graft-versus-host disease and infection after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2001;28(2):187–96.
8. Abdel-Mageed A, Graham-Pole J, Del Rosario ML, Longmate J, Ochoa S, Amylon M, et al. Comparison of two doses of intravenous immunoglobulin after allogeneic bone marrow transplants. *Bone Marrow Transplant.* 1999;23(9):929–32.
9. Sullivan KM, Kopecky KJ, Jocom J, Fisher L, Buckner CD, Meyers JD, et al. Immunomodulatory and antimicrobial efficacy of intravenous immunoglobulin in bone marrow transplantation. *N Engl J Med.* 1990;323(11):705–12.
10. Sullivan KM, Storek J, Kopecky KJ, Jocom J, Longton G, Flowers M, et al. A controlled trial of long-term administration of intravenous immunoglobulin to prevent late infection and chronic graft-vs.-host disease after marrow transplantation: clinical outcome and effect on subsequent immune recovery. *Biol Blood Marrow Transplant.* 1996;2(1):44–53.
11. Molica S, Musto P, Chiurazzi F, Specchia G, Brugiatielli M, Cicoira L, et al. Prophylaxis against infections with low-dose intravenous immunoglobulins (IVIg) in chronic lymphocytic leukemia. Results of a crossover study. *Haematologica.* 1996;81(2):121–6.



12. Wolff S, Winston D, Antin J, Small T, Miller K, Linker C, et al. Multi center randomized double-blind dose response trial of IVIG for the prevention of infection after allogeneic bone marrow transplantation (ALLO-BMT). 1996.
13. Musto P, Brugiarelli M, Carotenuto M. Prophylaxis against infections with intravenous immunoglobulins in multiple myeloma. *Br J Haematol*. 1995;89(4):945–6.
14. Boughton BJ, Jackson N, Lim S, Smith N. Randomized trial of intravenous immunoglobulin prophylaxis for patients with chronic lymphocytic leukaemia and secondary hypogammaglobulinaemia. *Clin Lab Haematol*. 1995;17(1):75–80.
15. Chapel H, Dicato M, Gamm H, Brennan V, Ries F, Bunch C, et al. Immunoglobulin replacement in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a comparison of two dose regimes. *Br J Haematol*. 1994;88(1):209–12.
16. Chapel HM, Lee M, Hargreaves R, Pamphilon DH, Prentice AG. Randomised trial of intravenous immunoglobulin as prophylaxis against infection in plateau-phase multiple myeloma. The UK Group for Immunoglobulin Replacement Therapy in Multiple Myeloma. *Lancet*. 1994;343(8905):1059–63.
17. Winston DJ, Ho WG, Bartoni K, Champlin RE. Intravenous immunoglobulin and CMV-seronegative blood products for prevention of CMV infection and disease in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 1993;12(3):283–8.
18. Gimesi A, Eibl M, Koós R, Somló P, Magyarossy E, Kardos G, et al. Immunoglobulin prophylaxis during intensive treatment of acute lymphoblastic leukemia in children. *Acta Paediatr Hung*. 1992;32(2):115–25.
19. Griffiths H, Brennan V, Lea J, Bunch C, Lee M, Chapel H. Crossover study of immunoglobulin replacement therapy in patients with low-grade B-cell tumors. *Blood*. 1989;73(2):366–8.
20. Cooperative Group for the Study of Immunoglobulin in Chronic Lymphocytic Leukemia, Gale RP, Chapel HM, Bunch C, Rai KR, Foon K, et al. Intravenous immunoglobulin for the prevention of infection in chronic lymphocytic leukemia. A randomized, controlled clinical trial. *N Engl J Med*. 1988;319(14):902–7.
21. Chai KL, Wong J, Weinkove R, Keegan A, Crispin P, Stanworth S, et al. Interventions to reduce infections in patients with hematological malignancies: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv*. 2023;7(1):20–31.
22. Monleón Bonet C, Waser N, Cheng K, Tzivelekis S, Edgar JDM, Sánchez-Ramón S. A systematic literature review of the effects of immunoglobulin replacement therapy on the burden of secondary immunodeficiency diseases associated with hematological malignancies and stem cell transplants. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020;16(9):911–21.



23. Raanani P, Gafter-Gvili A, Paul M, Ben-Bassat I, Leibovici L, Shpilberg O. Immunoglobulin prophylaxis in hematological malignancies and hematopoietic stem cell transplantation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(4):CD006501.
24. Raanani P, Gafter-Gvili A, Paul M, Ben-Bassat I, Leibovici L, Shpilberg O. Immunoglobulin prophylaxis in chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma: systematic review and meta-analysis. *Leuk Lymphoma.* 2009;50(5):764–72.
25. Knoglemarvstransplantation og chimeric antigen receptor-T-celleterapi | Ugeskriftet.dk [internet]. [citeret 1. juni 2023]. Tilgængelig fra: <https://ugeskriftet.dk/videnskab/knoglemarvstransplantation-og-chimeric-antigen-receptor-t-celleterapi>
26. Visentin A, Compagno N, Cinetto F, Imbergamo S, Zambello R, Piazza F, et al. Clinical profile associated with infections in patients with chronic lymphocytic leukemia. Protective role of immunoglobulin replacement therapy. *Haematologica.* 2015;100(12):e515-8.



8. Sammensætning af fagudvalg

Medicinerådets fagudvalg vedrørende immunglobulinsubstitution

Formand	Indstillet af
Jannik Helweg-Larsen <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden som formand og udpeget som medlem af Region Hovedstaden og Dansk Selskab for Infektionsmedicin
Medlemmer	Udpeget af
Kasper Røikjær Jensen <i>Afdelingslæge</i>	Region Nordjylland
Mette Martinez Stærkind <i>Afdelingslæge</i>	Region Nordjylland
Trine Hyrup Mogensen <i>Overlæge</i>	Region Midtjylland
Peter Asdahl <i>1. reservelæge</i>	Region Midtjylland
Maja Hinge <i>Specialeansvarlig overlæge</i>	Region Syddanmark
Anne Øvrehus <i>Cheflæge</i>	Region Syddanmark
Christian Bjørn Poulsen (næstformand) <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Lene Surland Knudsen <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Henrik Sengeløv <i>Professor, overlæge, dr. med</i>	Region Hovedstaden
Susanne Weng Rømer <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Kristian Karstoft <i>Afdelingslæge, dr. med</i>	Dansk selskab for Klinisk Farmakologi
Mette Holm <i>Overlæge, klinisk lektor</i>	Dansk Pædiatrisk Selskab
Birgitte Smith <i>Overlæge</i>	Dansk Pædiatrisk Selskab



Medicinrådets fagudvalg vedrørende immunglobulinsubstitution

Lisbeth Egeskov <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Anja Pihl <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter

©Medicinrådet, 2023
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 6. oktober 2023



9. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	6. oktober 2023	Godkendt af Medicinrådet.



10. Bilag

Bilag 1: Søgestreng

Søgningerne er foretaget den 7. januar 2023.

MEDLINE(R) ALL <1946 to January 06, 2023> Embase <1974 to 2023 January 06> Multifile search: Ovid platform

#	Search	Hits
1	(mouse or mice or rat or rats or animal or experimental model).ti.	3171953
2	exp Animals/ not Humans/	16601304
3	(Case Reports or Comment or Editorial or Guideline or Letter or Meeting Abstract or News or Practice Guideline).pt.	6441221
4	case report.ti.	658329
5	or/1-4	23235977
6	(systematic review or systematic overview or (cochrane adj3 review) or systematic literature review or drug class review or meta-synthes* or metasyntes* or meta-analys* or metaanaly*).ti.	640550
7	(systematic adj (review\$1 or overview\$1)).ab. and review.pt.	199673
8	systematic review.pt.	216354
9	Meta-Analysis.pt.	173417
10	Network Meta-Analysis/	10908
11	(hand-search* or ((manual* or systematic*) adj2 search*)).ab.	156693
12	(search* adj3 (pubmed or medline) adj4 (embase or cochrane library or central or "web of science" or scopus or psychinfo or psycinfo)).ti,ab.	121722
13	("cochrane database of systematic reviews" or "jbi database of systematic reviews and implementation reports").jn.	35068
14	or/6-13	842706
15	(randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt.	674182



#	Search	Hits
16	(random* or placebo).ti,ab.	3452996
17	trial.ti.	655852
18	Clinical Trials as Topic/	293158
19	or/15-18	4013118
20	Immunoglobulins/	178067
21	Injections, Subcutaneous/ or Infusions, Subcutaneous/	128129
22	20 and 21	898
23	Immunoglobulins, Intravenous/ or Immunoglobulins/tu or Immunoglobulin G/tu	155835
24	(IVIG* or SCIG* or IV-IG* or SC-IG*).ti,ab.	32254
25	((intravenous or IV or subcutaneous or SC) adj3 (ig or immunoglobulin\$)).ti,ab,kf.	48235
26	((immunoglobulin* or IG or IgG) adj3 (substitution or supplementation or replacement)) or immunoglobulin therapy).ti,ab.	9210
27	fSCIG.ti,ab.	97
28	(Kiovig* or Octagam* or Privigen* or Hizentra* or Cutaquig* or HyQvia*).ti,ab.	800
29	or/22-28	184761
30	*Immunologic Deficiency Syndromes/	33677
31	Agammaglobulinemia/	9036
32	(agammaglobulin?emia or hypogammaglobulin?emia).ti,ab.	14586
33	((humoral or secondary) adj4 (immune deficienc* or immunodeficienc*)).ti,ab.	4999
34	((antibody or antibodies or IG? or immunoglobulin) adj2 deficienc*).ti,ab.	13103
35	SID.ti,ab.	8203



#	Search	Hits
36	Chronic Lymphocytic Leukemia/ or Multiple Myeloma/ or Hematopoietic stem cell transplantation/	288992
37	(hematolog* or leuk?emia or myeloma* or lymphoma* or stem cell transplant* or SCT or HSCT).ti,ab.	1526246
38	IgG Deficiency/	1913
39	(infection? adj3 (prophyla* or prevent* or recurrent)).ti,ab.	165042
40	Bacterial Infections/pc	15228
41	or/30-40	1811299
42	((14 or 19) and 29 and 41) not 5	1292
43	42 use medall	429
44	(mouse or mice or rat or rats or animal or animals or experimental model).ti.	3252656
45	(exp animal/ or exp invertebrate/ or animal experiment/ or animal model/ or animal tissue/ or animal cell/ or nonhuman/) not (human/ or normal human/ or human cell/)	12142228
46	(books or chapter or conference review or conference abstract or editorial or note or letter).pt,st.	9481693
47	practice guideline/ or case report/ or case report.ti.	5741904
48	or/44-47	26070765
49	(systematic review or systematic overview or (cochrane adj3 review) or systematic literature review or drug class review or meta-synthes* or metasynthes* or meta-analys* or metaanaly*).ti.	640550
50	(systematic adj (review\$1 or overview\$1)).ab. and review.pt.	199673
51	systematic review/ or meta-analysis/ or network meta-analysis/	806913
52	(hand-search* or ((manual* or systematic*) adj2 search*)).ab.	156693
53	(search* adj3 (pubmed or medline) adj5 (embase or cochrane library or central or "web of science" or scopus or psychinfo or psycinfo)).ti,ab.	123952



#	Search	Hits
54	("cochrane database of systematic reviews" or "jbi database of systematic reviews and implementation reports").jn.	35068
55	or/49-54	1016302
56	crossover procedure/	72593
57	double blind procedure/	202400
58	randomized controlled trial/	1328421
59	single blind procedure/	48854
60	(random\$ or factorial\$ or crossover\$ or cross-over\$ or placebo\$ or (doubl\$ adj blind\$) or (singl\$ adj blind\$) or assign\$ or allocat\$ or volunteer\$).ti,ab,kw.	4689108
61	or/56-60	4890462
62	*immunoglobulin/dt, iv, sc or *human immunoglobulin/dt, iv, sc or *immunoglobulin g/dt, iv, sc	13750
63	(*immunoglobulin/ or *human immunoglobulin/ or *immunoglobulin g/) and (intravenous drug administration/ or subcutaneous drug administration/ or substitution therapy/)	6681
64	(IVIG* or SCIG* or IV-IG* or SC-IG*).ti,ab.	32254
65	((intravenous or IV or subcutaneous or SC) adj3 (ig or immunoglobulin\$)).ti,ab.	47160
66	((immunoglobulin* or IG or IgG) adj3 (substitution or supplementation or replacement)) or immunoglobulin therapy).ti,ab.	9210
67	fSCIG.ti,ab.	97
68	(Kiovig* or Octagam* or Privigen* or Hizentra* or Cutaquig* or HyQvia*).ti,ab.	800
69	or/62-68	71397
70	*immune deficiency/	27880
71	immunoglobulin deficiency/	9554



#	Search	Hits
72	humoral immune deficiency/	5426
73	agammaglobulinemia/	9036
74	(agammaglobulin?emia or hypogammaglobulin?emia).ti,ab.	14586
75	((humoral or secondary) adj4 (immune deficienc* or immunodeficienc*)).ti,ab.	4999
76	((antibody or antibodies or IG? or immunoglobulin) adj2 deficienc*).ti,ab.	13103
77	SID.ti,ab.	8203
78	*chronic lymphatic leukemia/ or *multiple myeloma/ or *hematopoietic stem cell transplantation/	195043
79	(hematolog* or leuk?emia or myeloma* or lymphoma* or stem cell transplant* or SCT or HSCT).ti,ab.	1526246
80	immunoglobulin G deficiency/	1179
81	(infection? adj3 (prophyla* or prevent* or recurrent)).ti,ab.	165042
82	recurrent infection/pc	1449
83	or/70-82	1767277
84	((55 or 61) and 69 and 83) not 48	639
85	84 use omezd	367
86	43 or 85	796
87	(primary immunodeficienc* not secondary).ti.	5385
88	86 not 87	730
89	remove duplicates from 88	512
90	limit 89 to (english or danish or swedish or norwegian)	466



Cochrane Database of Systematic Reviews, Wiley platform

#	Search	Hits
#1	("Immunologic Deficiency Syndromes" or "immune deficiency"):kw	2059
#2	(agammaglobulinemia or agammaglobulinaemia):ti,ab,kw	107
#3	(hypogammaglobulinemia or hypogammaglobulinaemia):ti,ab	136
#4	((humoral or secondary) near/3 (immune deficienc* or immunodeficienc*)):ti,ab,kw	1836
#5	((antibody or antibodies or IG* or immunoglobulin) near/1 deficienc*):ti,ab	120
#6	SID:ti,ab	250
#7	(hematolog* or leuk?emia or myeloma* or lymphoma* or stem cell transplant* or SCT or HSCT):ti,ab	45930
#8	(infection? near/2 (prophyla* or prevent* or recurrent)):ti,ab	4711
#9	[mh ^"Bacterial Infections"/PC]	995
#10	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9	54873
#11	[mh ^"Immunoglobulins"/TU]	94
#12	[mh "Immunoglobulins, Intravenous"]	912
#13	[mh ^"Immunoglobulins"] and ([mh "Injections, Subcutaneous"] or [mh "Infusions, Subcutaneous"])	18
#14	(immunoglobulin near/1 (dt or iv or sc)):kw	165
#15	immunoglobulin:kw and ("substitution therapy" or "intravenous drug administration" or "subcutaneous drug administration"):kw	643
#16	(IVIG* or SCIG* or IV-IG* or SC-IG*):ti,ab	1635
#17	((intravenous or IV or subcutaneous or SC) near/2 (ig or immunoglobulin?)):ti,ab	1842
#18	immunoglobulin therapy:ti,ab	3691
#19	((immunoglobulin* or IG or IgG) near/2 (substitution or supplementation or replacement)):ti,ab	123



#	Search	Hits
#20	fSCIG:ti,ab	8
#21	(Kiovig* or Octagam* or Privigen* or Hizentra* or Cutaquig* or HyQvia*):ti,ab	134
#22	#11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #19 or #20 or #21	3220
#23	#10 and #22	456
#24	#23 in Cochrane Reviews	10
#25	clinicaltrials.gov:so	240358
#26	NCT*:au	237613
#27	trialssearch:so	202733
#28	review:ti,pt	4697
#29	#25 or #26 or #27 or #28	447914
#30	#23 not #29	376
#31	("conference abstract" or "conference proceeding"):pt	215178
#32	(abstract or conference or congress or meeting or proceeding* or symposium):so,ti	64570
#33	annual meeting:ab	13279
#34	#31 or #32 or #33	262714
#35	#30 not #34	254
#36	(primary next immun* not secondary):ti	285
#37	#35 not #36 in Trials	219



Konferenceabstracts

Embase <1974 to 2023 January 06> Ovid platform

#	Search	Hits
1	(mouse or mice or rat or rats or animal or animals or experimental model).ti.	3252656
2	(exp animal/ or exp invertebrate/ or animal experiment/ or animal model/ or animal tissue/ or animal cell/ or nonhuman/) not (human/ or normal human/ or human cell/)	12142228
3	practice guideline/ or case report/ or case report.ti.	5741904
4	or/1-3	18290965
5	crossover procedure/	72593
6	double blind procedure/	202400
7	randomized controlled trial/	1328421
8	single blind procedure/	48854
9	(random\$ or factorial\$ or crossover\$ or cross-over\$ or placebo\$ or (doubl\$ adj blind\$) or (singl\$ adj blind\$) or assign\$ or allocat\$ or volunteer\$).ti,ab,kw.	4689108
10	or/5-9	4890462
11	(*immunoglobulin/ or *human immunoglobulin/ or *immunoglobulin g/) and (drug therapy/ or intravenous drug administration/ or subcutaneous drug administration/ or substitution therapy/)	9552
12	(IVIG* or SCIG* or IV-IG* or SC-IG*).ti,ab.	32254
13	((intravenous or IV or subcutaneous or SC) adj3 (ig or immunoglobulin\$)).ti,ab.	47160
14	((immunoglobulin* or IG?) adj3 (substitution or supplementation or replacement)) or immunoglobulin therapy).ti,ab.	10008
15	fSCIG.ti,ab.	97
16	(Kiovig* or Octagam* or Privigen* or Hizentra* or Cutaquig* or HyQvia*).ti,ab.	800



#	Search	Hits
17	or/11-16	70132
18	*immune deficiency/	27880
19	immunoglobulin deficiency/	9554
20	humoral immune deficiency/	5426
21	agammaglobulinemia/	9036
22	(agammaglobulin?emia or hypogammaglobulin?emia).ti,ab.	14586
23	((humoral or secondary) adj4 (immune deficienc* or immunodeficienc*)).ti,ab.	4999
24	((antibody or antibodies or IG or IgG or immunoglobulin) adj2 deficienc*).ti,ab.	7393
25	SID.ti,ab.	8203
26	*chronic lymphatic leukemia/ or *multiple myeloma/ or *hematopoietic stem cell transplantation/	195043
27	(hematolog* or leuk?emia or myeloma* or lymphoma* or stem cell transplant* or SCT or HSCT).ti,ab.	1526246
28	immunoglobulin G deficiency/	1179
29	(infection? adj3 (prophyla* or prevent* or recurrent)).ti,ab.	165042
30	recurrent infection/pc	1449
31	or/18-30	1762937
32	10 and 17 and 31	803
33	32 not 4	716
34	conference abstract.pt,st.	4667918
35	33 and 34	185
36	(primary immunodeficienc* not secondary).ti.	5385



#	Search	Hits
37	35 not 36	174
38	remove duplicates from 37	163
39	limit 38 to (english or danish or norwegian or swedish)	163
40	limit 39 to yr="2020-current"	25

CENTRAL (Trials), Cochrane Library, Wiley platform

#	Search	Hits
#1	("Immunologic Deficiency Syndromes" or "immune deficiency"):kw	2059
#2	(agammaglobulinemia or agammaglobulinaemia):ti,ab,kw	107
#3	(hypogammaglobulinemia or hypogammaglobulinaemia):ti,ab	136
#4	((humoral or secondary) near/3 (immune deficienc* or immunodeficienc*)):ti,ab,kw	1836
#5	((antibody or antibodies or IG* or immunoglobulin) near/1 deficienc*):ti,ab	120
#6	SID:ti,ab	250
#7	(hematolog* or leuk?emia or myeloma* or lymphoma* or stem cell transplant* or SCT or HSCT):ti,ab,kw	51586
#8	(infection? near/2 (prophyla* or prevent* or recurrent)):ti,ab	4711
#9	[mh ^"Bacterial Infections"/PC]	995
#10	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9	60442
#11	[mh ^"Immunoglobulins"/TU]	94
#12	[mh "Immunoglobulins, Intravenous"]	912
#13	[mh ^"Immunoglobulins"] and ([mh "Injections, Subcutaneous"] or [mh "Infusions, Subcutaneous"])	18



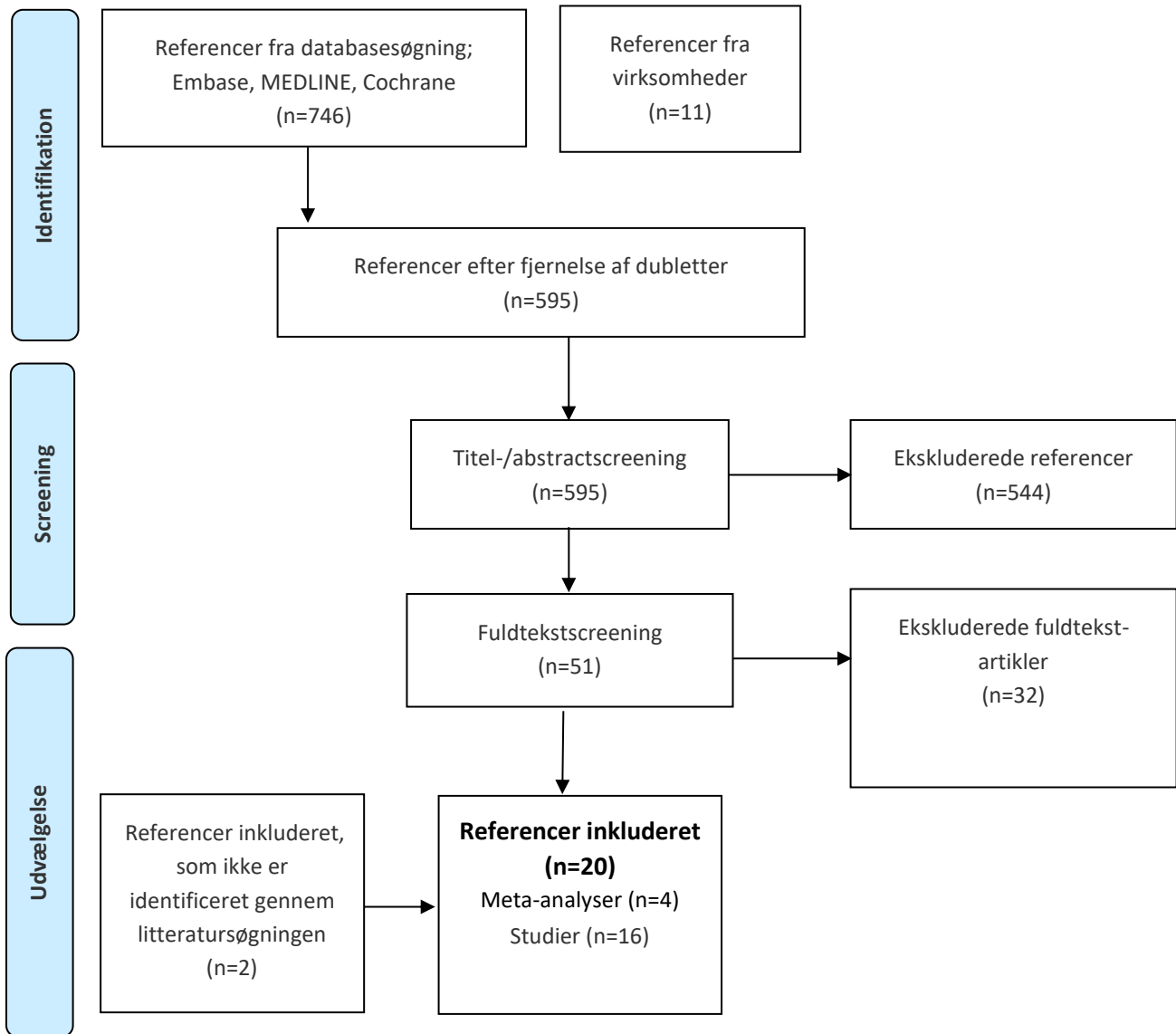
#	Search	Hits
#14	immunoglobulin:kw and ("drug therapy" or "substitution therapy" or "intravenous drug administration" or "subcutaneous drug administration"):kw	4303
#15	(IVIG* or SCIG* or IV-IG* or SC-IG*):ti,ab	1635
#16	((intravenous or IV or subcutaneous or SC) near/2 (ig or immunoglobulin?)):ti,ab	1842
#17	immunoglobulin therapy:ti,ab	3691
#18	((immunoglobulin* or IG or IgG) near/2 (substitution or supplementation or replacement)):ti,ab	123
#19	fSCIG:ti,ab	8
#20	(Kiovig* or Octagam* or Privigen* or Hizentra* or Cutaquig* or HyQvia*):ti,ab	134
#21	#11 or #12 or #13 #14 or #15 or #16 or #18 or #19 or #20	2691
#22	#10 and #21	423
#23	clinicaltrials gov:so	240358
#24	NCT*:au	237613
#25	trialssearch:so	202733
#26	review:ti,pt	4697
#27	#23 or #24 or #25 or #26	447914
#28	#22 not #27	343
#29	(primary next immun* not secondary):ti	285
#30	#28 not #29	312
#31	("conference abstract" or "conference proceeding"):pt	215178
#32	(abstract or conference or congress or meeting or proceeding* or symposium):so,ti	64570
#33	annual meeting:ab	13279



#	Search	Hits
#34	#31 or #32 or #33	262714
#35	#30 and #34 with Publication Year from 2020 to 2023, in Trials	26



Bilag 2: Prismadiagrammer





Bilag 3: Liste over inkluderede studier

RCT

Reference	Titel
McQuilten (2021)	Rational: a randomised controlled feasibility trial comparing prophylactic immunoglobulin with antibiotics in patients with acquired hypogammaglobulinemia secondary to haematological malignancies
Vacca (2018)	Subcutaneous immunoglobulins in patients with multiple myeloma and secondary hypogammaglobulinemia: a randomized trial
Winston (2001)	A multicenter, randomized, double-blind comparison of different doses of intravenous immunoglobulin for prevention of graft-versus-host disease and infection after allogeneic bone marrow transplantation
Abdel-Mageed (1999)	Comparison of two doses of intravenous immunoglobulin after allogeneic bone marrow transplants
Sullivan (1996)	A controlled trial of long-term administration of intravenous immunoglobulin to prevent late infection and chronic graft-vs.-host disease after marrow transplantation: clinical outcome and effect on subsequent immune recovery
Molica (1996)	Prophylaxis against infections with low-dose intravenous immunoglobulins (IVIg) in chronic lymphocytic leukemia. Results of a crossover study
Wolff (1996)	Multi center randomized double-blind dose response trial of IVIG for the prevention of infection after allogeneic bone marrow transplantation (ALLO-BMT)
Musto (1995)	Prophylaxis against infections with intravenous immunoglobulins in multiple myeloma
Boughton (1995)	Randomized trial of intravenous immunoglobulin prophylaxis for patients with chronic lymphocytic leukaemia and secondary hypogammaglobulinaemia
Chapel (1994)b	Immunoglobulin replacement in patients with chronic lymphocytic leukaemia: A comparison of two dose regimes
Chapel (1994)a	Randomised trial of intravenous immunoglobulin as prophylaxis against infection in plateau-phase multiple myeloma. The UK Group for Immunoglobulin Replacement Therapy in Multiple Myeloma.
Winston (1993)	Intravenous immunoglobulin and CMV-seronegative blood products for prevention of CMV infection and disease in bone marrow transplant recipients



Reference	Titel
Gimesi (1992)	Immunoglobulin prophylaxis during intensive treatment of acute lymphoblastic leukemia in children
Sullivan (1990)	Immunomodulatory and antimicrobial efficacy of intravenous immunoglobulin in bone marrow transplantation
Griffiths (1989)	Crossover study of immunoglobulin replacement therapy in patients with low-grade B-cell tumors
Co-operative Group (1988)	Intravenous immunoglobulin for the prevention of infection in chronic lymphocytic leukemia. A randomized, controlled clinical trial.

Systematiske review og metaanalyser

Reference	Titel
MonleonBonet (2020)	A systematic literature review of the effects of immunoglobulin replacement therapy on the burden of secondary immunodeficiency diseases associated with hematological malignancies and stem cell transplants
Raanani (2009)	Immunoglobulin prophylaxis in chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma: Systematic review and meta-analysis
Raanani (2008)	Immunoglobulin prophylaxis in hematological malignancies and hematopoietic stem cell transplantation
Chai (2023)	Interventions to reduce infections in patients with hematological malignancies: a systematic review and meta-analysis.



Bilag 4: Liste over ekskluderede artikler efter fuldtekstscrening

Reference	Titel	Eksklusionsårsag
Gerasimovich (2020)	Immunoglobulin replacement therapy as a supportive care in adult hematological patients: a prospective study	Ingen data fra den relevante population
Spadaro 2017	Rapid infusions of human normal immunoglobulin 50 g/l are safe and well tolerated in immunodeficiencies and immune thrombocytopenia	Ingen data fra den relevante population
Azik (2016)	Comparison of prophylactic use of intravenous immunoglobulin versus Pentaglobin R in pediatric patients after hematopoietic stem cell transplantation.	Ingen relevant komparator
Cordonnier (2003)	Should Immunoglobulin Therapy Be Used in Allogeneic Stem-Cell Transplantation? A Randomized, Double-Blind, Dose Effect, Placebo-Controlled, Multicenter Trial	Ikke relevant population
Ustun (1998)	Clinical effects of intravenous immune globulin (IVIg) treatment in patients with allogeneic peripheral stem cell transplantation	Ufuldstændige data
Stiehm (1997)	Human intravenous immunoglobulin in primary and secondary antibody deficiencies	Ikke RCT
Sullivan (1995)	Long-term administration of intravenous immunoglobulin (IVIg) to prevent late infection and chronic graft-versus-host disease (GVHD) following marrow transplantation: clinical outcome and effect on subsequent immune recovery	Studiet er beskrevet mere grundigt i en anden artikel (Sullivan 1996)
Molica (1994)	Infections in chronic lymphocytic leukemia: risk factors, and impact on survival, and treatment	Ikke RCT
Gamm (1994)	Intravenous immune globulin in chronic lymphocytic leukaemia	Ikke RCT
Siadak (1994)	Reduction in transplant-related complications in patients given intravenous immuno globulin after allogeneic marrow transplantation.	Ikke systematisk review
Chapel (1993)	Intravenous immunoglobulin therapy in patients with multiple myeloma.	Ingen relevante data



Reference	Titel	Ekklusionsårsag
Wolff (1993)	High-dose weekly intravenous immunoglobulin to prevent infections in patients undergoing autologous bone marrow transplantation or severe myelosuppressive therapy: A study of the American Bone Marrow Transplant Group	Ikke relevant population
Casper (1992)	Intravenous immunoglobulin: use in pediatric bone marrow transplantation.	Ikke RCT
Hagreaves (1992)	Infection, immune response and intravenous immunoglobulin infection prophylaxis in myeloma	Ingen relevante data
Besa (1992)	Recent advances in the treatment of chronic lymphocytic leukemia: defining the role of intravenous immunoglobulin.	Ikke systematisk review
Chapel (1991)	Hypogammaglobulinaemia in low grade B cell tumours; Significance and therapy	Ikke systematisk review
Collins (1991)	Intravenous immunoglobulin for infection prophylaxis in acute leukaemia	Ikke relevant intervention
Remvig (1991)	Prophylactic effect of self-administered pump-driven subcutaneous IgG infusion in patients with antibody deficiency: A triple-blind cross-over study comparing P-IgG levels of 3 g l-1 versus 6 g l-1	Ikke data på den relevante population
GrahamPole (1990)	Preventing systemic infections with IVIG: a randomized multicenter trial	Ingen relevante data
Remvig (1990)	Prophylactic effect of self-administered pump-driven subcutaneous IgG-infusion in patients with antibody deficiency	Studiet er beskrevet mere grundigt i en anden artikel (Remvig 1991)
Bunch (1988)	Immunoglobulin replacement in chronic lymphocytic leukaemia.	Studiet er beskrevet mere grundigt i en anden artikel (Co-operative Group 1988)
Gluck (1990)	Prophylactic intravenous immunoglobulin (IVIG) application to patients (PTS) with recurrent infections and secondary antibody deficiency due to B-cell neoplasia	Ingen relevante data



Systematiske review og metaanalyser

Reference	Titel	Eksklusionsårsag
Overton (2021)	Patient preferences for subcutaneous versus intravenous administration of treatment for chronic immune system disorders: A systematic review	Ingen med sekundær hypogammaglobulinæmi
Ahn (2018)	Effectiveness of immunoglobulin prophylaxis in reducing clinical complications of hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis	Ingen nærmere beskrivelse af studiepopulation. FU enig i eksklusion (CMV ikke en aktuell problematik)
Bass (1993)	Efficacy of immune globulin in preventing complications of bone marrow transplantation: A meta-analysis	Ikke specifik for sek. hypogammaglobulinæmi patienter



Bilag 5: Observationelle studier

Metanalysen af Bonet omfattede, ud over RCTs, 18 observationelle studier. Kun 3 studier undersøger effekten af immunglobuliner i en eller anden form for kontrolleret design (Mallick 2020, Spadaro 2016, Visentin 2015), og som derfor kan være relevante at se nærmere på i mangel af især nyere RCTs. Forfatterne har vurderet risiko for bias med *the Newcastle-Ottawa Scale*. To studier bliver vurderet til at opfylde kriterier for kvalitet (Mallick 2020, Visentin 2015 > 5 stjerner), mens det sidste vurderes at have høj risiko for bias (Spadaro 2016: 2 stjerner).

Af de sidste 15 studier anvender 7 studier et før og efter design (bl.a. Campagno 2014 og Reiser 2017). Ét retrospektivt studie undersøger effekten af faciliteret SCIG. Et studie undersøger effekten af immunglobulin givet inden HSCT, og de sidste 6 undersøger slet ikke effekten af immunglobulin (heraf 2 studier af rituximab). Alle blev vurderet med høj risiko for bias.

Observationelle studier med en eller anden form for ubehandlet kontrolgruppe

Malik 2020 er et conferenceabstrakt, der efterfølgende er blevet fuldt publiceret i 2021 (Malik 2021). Det er et retrospektivt amerikansk registerstudie betalt af CSL Behring, hvor man beskriver patienter med sekundær immundefekt som følge af hæmatologiske sygdomme, som er hhv. ubehandlet (n=1019) eller behandlet (n=277) med Privigen eller Hizentra (mere end en recept). Patienten matches efter alder og cancerdiagnose. IgG-niveau var testet hos hhv. 86 % og 61 %, og flere i den IgG-behandlede gruppe havde modtaget cancerterapi, herunder kemoterapi eller rituximab. Forekomsten af alvorlige bakteriel infektion sammenlignes 12 måneder efter igangsætning af behandlingen. Inden behandling havde 42,2 % patienter mindst en alvorlig bakteriel infektion sammenlignet med 31,8 % i kontrolgruppen, hvilket var signifikant forskelligt. Efter behandling med immunglobulin faldt forekomsten til samme niveau som i kontrolgruppen (ca. 22 %). Dette retrospektive studie tyder umiddelbart på, at behandling med IVIG eller SCIG reducerer forekomsten af alvorlige bakterielle infektioner hos patienter sammenlignet med perioden før behandling. IgG-niveauet var kun testet hos en del af patienterne, og de målte værdier er ikke rapporteret i artiklen. Det er vanskeligt at udlede noget om, hvilke patienter der reelt får gavn af behandlingen. Der er endvidere betydelige interessekonflikter, i og med studiet er udført af leverandøren af IgG, og der er flere interessekonflikter blandt de øvrige forfattere og væsentlige bias i form af forskelle mellem patienter og mulige confoundere.

Visentin 2015 er en retrospektiv gennemgang af 706 patienter med CLL, som blev henvist i perioden 1983-2013. Antallet af alvorlige infektioner blev opgjort defineret som infektioner, der krævede 'inpatient management' eller intravenøs antibiotika. Der blev identificeret 98 alvorlige infektioner hos 79 patienter. Hyppigst pneumoni (85 %) og septisk shock (34 %). Patienter med alvorlige infektioner havde højere dødelighed sammenlignet med patienter uden alvorlige infektioner, og det gennemsnitlige IgG- \emptyset -niveau var signifikant lavere. Det bedste forebyggende cut-off blev beregnet til 7,44 g/L. Tid til alvorlig infektion var signifikant kortere hos de 126 patienter, der både havde 'antibody-deficit' og tidligere havde modtaget kemoterapi. Hos denne højrisikogruppe reducerede IgG substitutionsbehandling signifikant den kumulative incidens fra 0,044 til



0,019 alvorlige infektioner/personår. Overlevelsen var hhv. 206 til 250 måneder, men forskellen var ikke statistisk signifikant.

Observationelle studier med skift fra IVIG til SCIG

Spadaro 2016 inkluderer 14 patienter med hypogammaglobulinæmi sekundært til minimum 6 måneders anti-CD20-behandling (rituximab). Formålet var at sammenligne IgG-niveau (dalværdi og steady-state) og incidens for infektioner efter skift fra IVIG (min. 6-måneders behandling) til SCIG. Gennemsnitsdoser var IVIG 400 (SD 15,) mg/kg/måned (infusion hver 3. uge) og SCIG 100 (SD 4,4) mg/uge. Skift til SCIG resulterede i signifikant højere IgG-niveau (8,45 g/L vs. 6,0 g/L), men ingen forskel i infektioner.

Campagno et al. 2014 rapporterer data for 33 patienter med proliferativ sygdom og rituximab-relateret sekundær hypogammaglobulinæmi, som er skiftet fra IVIG til SCIG. Resultaterne viser højere IgG-dalværdier efter skift til SCIG (stigning fra 0,47 til 6,6 g/L. Studiedesignet tillader ikke en sammenligning mellem IVIG og SCIG for infektioner, bivirkninger eller livskvalitet.

Sundin et al. 2014 rapporterer data for 46 voksne og 12 pædiatriske patienter i forlænget behandling med hhv. IVIG og SCIG efter HSCT (min. – måneders hypogammaglobulinæmi). Der var ikke signifikant forskel mellem IVIG og SCIG i antal patienter, som opnåede IgG > 4 g/L eller den gennemsnitligt opnåede IgG dalværdi. Frekvensen af kliniske infektioner var ens, men SCIG var forbundet med signifikant færre bivirkninger (16,7 vs. 67,4 %). Herunder hovedpine, der sås hos over halvdelen af de IVIG-behandlede patienter, men hos ingen af de SCIG-behandlede, som den hyppigste bivirkninger. Patienterne i SCIG-gruppen var dog signifikant yngre (2,6 vs. 7,2 år) i gennemsnit, hvilket kan have haft indflydelse på afrapporteringen. Patienterne i IVIG-gruppen havde også lavere performance score ved baseline og en større andel patienter med GvHD, men disse forskelle var ikke signifikante ift. SCIG-gruppen.



Bilag 6: Risiko for bias

Vurdering af risiko for bias ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#).

Tabel 10.1. Vurdering af risiko for bias

Risiko for bias vurderet i den systematiske oversigtsartikel af Chai et al.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Boughton 1995	?	?	+	?	+	+	+
Chapel 1994	?	?	+	?	+	+	+
Cooperative CLL 1988	?	?	+	+	+	+	+
Dagnew 2019	+	+	+	+	+	+	+
Drayson 2019	+	+	+	+	+	+	+
Gamm 1994	?	?	+	+	+	+	+
Gregersen 2018	?	?	+	+	+	+	+
Griffiths 1989	?	?	+	+	+	+	+
Hata 2002	+	+	+	+	+	+	+
McQuilten 2021	+	-	-	+	+	?	+
Molica 1996	?	?	-	-	+	+	?
Musto 1995	?	?	-	-	+	+	?
Musto 1997	?	?	-	?	+	+	+
Oken 1996	?	?	-	?	+	+	+
Puig 2021	+	+	-	-	+	+	+
Stadtmauer 2014	+	+	+	+	+	+	+
Stadtmauer 2021	+	+	+	+	+	+	+
Teh 2021	+	+	-	+	+	+	+
Vacca 2018	?	?	-	?	+	+	+
Vesole 2012	?	?	-	?	+	+	+
Winston 2018	+	+	+	+	+	+	+



Risk of bias-vurderinger for studierne Winston 1993, Sullivan 1990, Winston 2001 og Abdel-Mageed 1990 er overført fra Ranaani 2008 (Cochrane Systematic Review).

Følgende komponenter blev vurderet enkeltvis for studierne: *allocation concealment*, *allocation generation*, *blinding* og *intention-to-treat analysis*.

For alle nævnte studier var *allocation generation* ikke specificeret og *allocation concealment* uklar. Kun Winston 2001 var dobbeltblindet, mens øvrige studier var ublindende. Tre af studierne (Abdel-Mageed 1999, Sullivan 1990 og Winston 2001) rapporterede resultater *per-protocol* og et af dem (Winston 1993) som *intention-to-treat*.



Bilag 7: AMSTAR-vurdering

RCTs

Domain/reference	Chai et al. 2023
1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?	Yes
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?	Yes
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?	No
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?	Partial Yes
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?	Yes
6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?	Yes
7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?	Yes
8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?	Yes
9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?	Yes
10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?	No
11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?	Yes
12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?	Yes
13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?	Yes
14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?	Yes
15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?	No
16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?	No
Level of confidence in results of meta-analysis (guiding)	Low
Level of confidence in results of meta-analysis (manual)	Moderate
Comments	
The guiding downgrades two steps (high to low) for: domaine 4. (no description of search for grey litterature and referencelists) and 15. (no investigation for publicationsbias). We think that this should only lead to downgrading one level supported with the fact that our own search didn't lead to further studies. Therefore our confidence are moderate.	

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk