

## Baggrundsnotat for immunglobulinsubstitution til patienter med Primære immundefekter (PID)

Fagudvalg under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, RADS, er interne, rådgivende arbejdsgrupper, der refererer til Rådet. Fagudvalgene udarbejder forslag til behandlingsvejledninger og baggrundsnotater for anvendelse af medicin indenfor specifikke behandlingsområder. Dokumenterne forelægges RADS, som træffer beslutning om indholdet af de endelige behandlingsvejledninger og baggrundsnotater.

<b>Målgruppe</b>	Relevante afdelinger Lægemiddelkomitéer Sygehusapoteker	
<b>Udarbejdet af</b>	Fagudvalget for behandling med immunglobuliner under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
<b>Godkendt af RADS</b>	30. januar 2014	Version: 1.0 Dokument nr.: 147464 Dato: Februar 2014

### 1 Formål

Formålet med RADS behandlingsvejledning er at tilvejebringe national konsensus om immunglobulinsubstitution af patienter med primær immundefekt (PID) indenfor sygehussektoren.

Fagudvalget for behandling med immunglobuliner har valgt at udforme 6 baggrundsnotater, fordi humant immunglobulin administreres efter forskellige principper på flere diagnosegrupper indenfor flere faglige specialer. Indholdet af baggrundsnotaterne kan være sammenfaldende, dog har fagudvalget valgt at opdele disse for at lette overblikket for hvert speciale:

- Immunmodulerende behandling af Kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati (CIDP) og Multifokal motorisk neuropati (MMN)
- Immunmodulerende behandling af Guillain-Barré syndrom (GBS)
- Immunmodulerende behandling af Immun thrombocytopeni (ITP)
- Immunmodulerende behandling af Kawasaki sygdom
- **Immunglobulinsubstitution til patienter med Primære immundefekter (PID)**
- Immunglobulinsubstitution til patienter med Sekundære immundefekter

### 2 Baggrund

#### **2.1 Introduktion**

Der findes mere end 200 kendte primære immundefekter (PID), hvoraf de fleste er sjældne (1). PID debuterer og diagnosticeres oftest i barnealderen. Enkelte kan dog debutere i voksenalderen. Den hyppigste PID er almindelig variabel immundefekt - også kaldet common variable immunodeficiency (CVID). Der er ofte flere år mellem debut af symptomer til diagnosen stilles.

Hovedsymptomet på PID er øget infektionstendens med recidiverende infektioner, vanskeligt behandlelige infektioner og/eller infektioner med atypiske mikroorganismer. Desuden ses en øget forekomst af autoimmune og maligne sygdomme - specielt malignt lymfom. De autoimmune sygdomme er hyppigst autoimmun hæmolytisk anæmi (AIHA) eller immun trombocytopeni (ITP) og kan debutere før infektionstendensen.

PID er karakteriseret ved patologisk infektionstendens og reduceret mængde immunglobulin eller reduceret funktionalitet. Der har gennem en årrække været national og international konsensus om, at patienter med PID skal behandles profylaktisk med immunglobulin-substitution. Denne konsensus beskrives i et WHO memorandum fra 1982 (2), hvor der er opstillet absolutte og relative indikationer for substitutionsbehandling. Først i 2010 blev der publiceret evidensbaserede nationale guidelines for Canada (3). Disse guidelines er i vid udstrækning i overensstemmelse med aktuel dansk praksis (4).

Aktuelt varetages behandlingen i Danmark ved pædiatriske, infektionsmedicinske og evt. hæmatologiske afdelinger med regions- og/eller højtspecialiseret funktion.

## **2.2 Patientgrundlag**

Patienter med CVID udgør klart den største gruppe med behov for immunglobulinsubstitution. Prævalensen er 1 ud af 15-20.000 (estimeret 300-350 patienter i DK).

Der diagnosticeres få patienter med X-bunden agammaglobulinæmi (Bruton's sygdom, XLA) eller anden genetisk entydigt defineret B-celledefekt. Disse patienter behandles med livslang immunglobulinsubstitution.

Herudover er der få patienter med en lang række mere eller mindre klart definerede kombinerede immundefekter (for hver enkelt sygdom <1 patient pr. år). For disse kan der være tale om enten livslang behandling eller forbigående behandling i ventetiden op til en definitiv behandling med stamcelletransplantation.

Endelig kan der være behandlingsindikation hos patienter med lettere humoral immundefekt som f.eks. hypogammaglobulinæmi, IgG subklassedefekt, selektiv IgA defekt og specifik antistofdefekt, hvor kriterierne for CVID ikke er opfyldt. Behandlingsindikationen for alle nævnte PID forudsætter dokumenteret patologisk infektionstendens eller samtidige tegn til komplikationer som f.eks. kronisk lungesygdom. Afhængig af anvendte definitioner (specielt hvorvidt der udelukkende ses på laboratorieværdier eller "kræves" faktisk infektionstendens) er der tale om tilstande med en prævalens op til ca. 1 ud af 500 (10.000 patienter i Danmark). Prævalensen af selektiv IgA mangel og IgG subklasse mangel er henholdsvis 1 ud af 600 og 1 ud af 250. Antallet af patienter med behandlingsbehov er usikkert, men af minimum samme størrelsesorden som anført for CVID.

	<b>Primære immundefekter</b>
Antal patienter i alt	10.000
Antal patienter i immunglobulinbehandling	600-700
Nye patienter	200
Nye patienter i immunglobulinbehandling	15
Patienter i alt som denne vejledning vedrører	600-700

### **3 Lægemidler**

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

Baggrundsnotatet omfatter behandling af patienter med følgende lægemidler:

<b>ATC kode</b>	<b>Lægemidler</b>	<b>Adm.vej</b>	<b>Styrke</b>
J06BA01	Beriglobin	SC	160 mg/ml
J06BA01	Gammanorm	SC	165 mg/ml
J06BA01	Hizentra	SC	200 mg/ml
J06BA01	Subcuvia	SC	160 mg/ml
J06BA02	Kiovig	IV	100 mg/ml
J06BA02	Octagam	IV	50 mg/ml 100 mg/ml
J06BA02	Privigen	IV	100 mg/ml
J06BA/B06AA03	HyQvia*	SC	100 mg/ml

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

### **4 Metode**

#### **4.1 Litteratursøgning og -udvælgelse**

Der er foretaget litteratursøgning via Pubmed med MESH termer, hvor det var muligt. Pga. fravær af randomiserede, kontrollerede undersøgelser (RCT) og manglende præcise MESH terms indenfor området blev søgningen suppleret med alm. søgeord.

Søgningen var: "Immunoglobulins [MESH]" AND "Infusions, Subcutaneous [MESH]" OR "Injections, Subcutaneous [MESH]" og "Immunoglobulins, Intravenous [MESH]" i kombination med "Common variable immunodeficiency [MESH]" OR "CVID", "severe combined immunodeficiency [MESH]" OR "SCID" OR "SCIG", "igg deficiency [MESH]", "agammaglobulinemia [MESH]", "Congenital hypogammaglobulinemia".

For at få referencer med fra 2013, som endnu ikke har fået MESH terms, blev søgningen endvidere suppleret med "Immunoglobulins [MESH]" AND "Infusions, Subcutaneous [MESH]" OR "Injections, Subcutaneous [MESH]" AND 2013 og "Immunoglobulins, Intravenous [MESH]" AND 2013.

Limits: Publikationsdato fra 1980/01/01 til 2013/12/31; Humans, RCT, EBM. pga. fravær af artikler blev søgningen suppleret med limits: Controlled Clinical trial, Meta-analysis, Review.

Fagudvalget har valgt primært at koncentrere sig om RCT, men i manglen på disse, også peer reviewed publicerede evidensbaserede guidelines, metaanalyser og reviews. Desuden er referencelister fra ovenstående anvendt til identifikation af supplerende originallitteratur, således at kasuistikker og case-studier også indgår i udvalgte tilfælde.

#### **4.2 Patienter, interventioner, komparatorer og kritiske effektmål**

”Det kliniske spørgsmål”, der ønskes besvaret:

Kan immunglobuliner forebygge mortalitet og infektioner hos patienter (pt.) med PID med antistofmangel?

P= PID med antistofmangel

I= Immunglobuliner (IV/IM/SC)

C= Placebo/immunglobuliner (IV/IM/SC)

O1= Mortalitet

O2= Infektion

O3= Livskvalitet (QoL)

O4= Bivirkninger – SAE'er og diskontinuation pga. bivirkninger.

### **5 Lægemiddelvurdering**

#### **5.1 Effekt og bivirkninger**

##### **Effekt**

Effekten måles optimalt på overlevelse eller omfanget af komplikationer og kroniske følgetilstande. I praksis fokuseres primært på art og omfang af infektioner, eller som en surrogatmarkør på plasma IgG niveauet. Bruton rapporterede i 1952, hvordan subkutan injektion svarende til 3,2 g immunglobulin pr. måned førte til ophør af pneumokokinfektionerne og måleligt immunglobulinniveau hos et barn med XLA og recidiverende pneumokokinfektioner (5). Disse fund blev snarligt bekræftet, og immunglobulinsubstitution blev herefter standard hos både børn og voksne med svært reduceret immunglobulinniveau og recidiverende infektioner (2). For XLA og CVID er såvel dødelighed som forekomst af alvorlig bakteriel infektion og kroniske infektionsrelaterede komplikationer reduceret som følge af denne behandlingspraksis (6).

Fra tidlige opgørelser var erfaringen, at målet for behandlingen i form af den gennemsnitlige forekomst af alvorlige akutte bakterielle infektioner (bakteriæmi/sepsis, knogle/ledinfektion, meningitis, pneumoni, absces) bør være <1 pr. patientår (2). Nye opgørelser og prospektive studier har senere dokumenteret, at den gennemsnitlige forventelige infektionssygelighed efter behandling hos flertallet af behandlede patienter er betydeligt lavere (7-10).

Immunglobulin administreres parenteralt. Der kan være tale om subkutan (SCIG), intramuskulær (IMIG) eller intravenøs (IVIG) administration. Desuden er det nu muligt efter forbehandling med hyaluronidase at give såkaldt faciliteret SCIG, hvor dosis og infusionstid er sammenlignelig med IVIG men uden behov for iv-adgang.

Immunglobulinsubstitution til børn og voksne med PID karakteriseret ved defekt immunglobulinproduktion (f.eks. XLA og CVID) reducerer dødelighed og forekomst af alvorlige infektioner, samt formentlig udvikling af sequelae. Bedømt på såvel effekt som bivirkninger var effekten af IVIG de tidligere mindre oprensede produkter overlegen (6; 11) uanset disses administrationsform, og er ved efterfølgende kliniske undersøgelser gennem de seneste 20-30 år blevet betragtet som ”golden standard”.

IgG dosis bestemmes ud fra den opnåede IgG dalværdi (serum IgG umiddelbart før infusion når patienten formodes at være i stabil behandlingsfase). Målet for IgG dalværdien afhænger bl.a. af forekomsten af komplicerende bronkiektasier hos den enkelte patient. Der er desuden

stor individuel forskel i hvilket IgG dalværdi niveau, der "beskytter" mod gennembrudsinfektion (8).

### **Administrationsformer**

Immunglobulin kan administreres subkutant, (SC), intramuskulært (IM) eller intravenøst (IV). Et præparat leveres sammen med hyaluronidase, der indgives før immunglobulin for at fremme administrationen heraf, hvormed dosis og infusionstid er sammenlignelig med IV, men uden behov for IV-adgang (faciliteret SC).

### IMIG

Lokale bivirkninger er begrænsende for administreret dosis, opnåeligt IgG niveau og infektionsforebyggende effekt ved IMIG. Effekten af IMIG er fundet underlegen sammenlignet med IVIG (12), og IMIG betragtes derfor som obsolet (6).

### SCIG

I et systematisk review fra 2012 (13) identificeres 47 artikler(14-36) med totalt 1.484 deltagere (1.028 individer) med PID. Forfatterne konkluderede, at SCIG som minimum var ligeværdig med IVIG som infektionsforebyggende behandling. Med uændret IgG dalværdi ses færre infektioner (OR=0,59 [0,36-0,97; p=0,04]) og betydeligt færre bivirkninger (OR=0,09 [0,07-0,11; p<0,001]), øget livskvalitet og tilfredshed med behandling (21; 22), men det bemærkes, at der hverken er tale om randomiserede eller kontrollerede studier, og uanset de overordnede fund er der i undersøgelser en mindre del af patienterne, som af forskellige årsager vælger at skifte (tilbage) fra SCIG til IVIG.

Accelereret SCIG (0,1 g/kg dagligt i 5 dage efterfulgt af 0,1 g/kg ugentligt) er vist hurtigt at bringe IgG niveauet i ønsket niveau således, at nydiagnosticerede patienter umiddelbart kan starte substitutionsbehandling med SCIG (15). SCIG er også fundet at udgøre en sikker og velaccepteret behandling til ældre, herunder ældre der er i antikoagulationsbehandling, hvad enten der er tale om selvadministration eller sygeplejerskeadministreret behandling i hjemmet (37).

### **Dosis-respons**

For både IVIG og SCIG er der vist en signifikant dosis-respons sammenhæng mellem hhv. IgG dalværdi (for IVIG) og IgG steady state plasmakoncentration (for SCIG) og den infektionsforebyggende effekt (9, 10, 38). Der er dog en betydelig individuel variation. Således er det "beskyttende" IgG niveau i stabile faser af mangeårig substitutionsbehandling fundet at variere fra 5-17 g/l hos patienter med CVID og fra 8-13 g/l hos patienter med XLA (8).

FDA og senere EMA har gennem de seneste ca. 15 år opstillet retningslinjer vedr. godkendelsesprocedurer for nye/modificerede produkter i hhv. USA og Europa. Kun ganske kortvarigt var der anbefaling af et dobbeltblindet, randomiseret design. Siden har der været tale om non-inferiority open label studier, hvor der sammenlignes med historiske data for et allerede godkendt præparat (39). Den største principielle forskel mellem amerikanske og europæiske studier er retningslinjerne for dosering af SCIG ved skift fra igangværende IVIG. FDA kræver uændret systemisk IgG-eksposition (uændret AUC og dermed behov for øget IgG dosis), hvilket medfører IgG dalværdi på et højere niveau. De europæiske studier stiler derimod efter en IgG steady state-værdi, der som minimum svarer til IgG dalværdi (oftest i praksis gennemført således, at månedlig IgG dosis forbliver uændret og fører til en let øget IgG dalværdi). Bedømt på individuel basis er der dog store variationer (18), hvorfor man i daglig klinisk praksis ofte primært vil anvende en omtrentlig uændret dosis og derefter foretage fortsat dosisjustering vejledt af IgG målinger og observeret klinisk effekt. I enkelte undersøgelser har man på denne baggrund reduceret den totale Ig dosis relativt betydeligt med bevaret eller let øget steady state IgG sammenlignet med forudgående IgG dalværdi (19).

## **Bivirkninger**

Immunglobulin fremstilles fra bloddonorplasma ved fraktionering og oprensning, en produktion der over tid er optimeret. For alle producenter gælder, at omfanget af behandlingsrelaterede bivirkninger er reduceret i forhold til tidligere. Man kan derfor ikke uden videre sammenligne omfanget af bivirkninger ved forskellige administrationsformer og/eller mellem forskellige producenters produkter, medmindre der er tale om samtidige studier.

Blandt SCIG behandlede patienter får gennemsnitlig 1-10 % lokalreaktioner som f.eks. hævelse, induration, rødme, kløe eller udslæt, hvorimod systemiske bivirkninger som hovedpine er ualmindelige og anafylaktoide symptomer er sjældne.

I modsætning hertil ses ved IVIG hyppigere systemiske bivirkninger som f.eks. hovedpine, svimmelhed, mavesmerter, opkastninger, feber. Bivirkningsprofilerne for IVIG er sammenlignelige i henhold til produktresuméerne. Alvorlige bivirkninger som aseptisk meningitis og anafylaktoid reaktion er velkendte, men ualmindelige bivirkninger. Meget sjældent forekommer hyperosmolalitet med risiko for nyresvigt og thromboembolisk sygdom. Nogle af de alvorlige bivirkninger er dosisafhængige og ses hyppigere i forbindelse med højdosis immunmodulerende behandling end med substitutionsbehandling. Af en nylig metaanalyse fremgår, at der ved IVIG forekommer varierende grader af systemiske bivirkninger i 2 % til 27 % af behandlingerne, hvorimod der ved SCIG er tale om hyppige men oftest milde og forbigående lokalreaktioner. Forekomsten af betydende bivirkninger er således under 10 % sammenlignet med IVIG (13). Systemiske bivirkninger ved SCIG givet efter hyaluronidase som fremmer administrationen er ca. 1/3 sammenlignet med IVIG, og lokalreaktioner er på højde med, hvad der rapporteres ved SCIG (40).

## **5.2 Værdier og præferencer**

På baggrund af ovenstående litteraturgennemgang kan fagudvalget konkludere, at immunglobulinsubstitution til nogle former for PID er en evidensbaseret behandling. IVIG og SCIG giver ligeværdig effekt, hvorimod IMIG er ringere, og dermed at betragte som obsolet. Bivirkningsprofilen ved SCIG er klart mere fordelagtig end IVIG. Ved faciliteret SCIG er det muligt at opnå en betydelig reduktion i forekomsten af systemiske bivirkninger.

## **5.3 Compliance/convenience**

IVIG administreres som hospitalsbehandling i forbindelse med indlæggelse eller ambulant fremmøde. SCIG administreres efter oplæring som hjemmebehandling administreret af patient eller pårørende. Aktuelt administreres SCIG vanligvis, ligesom i hovedparten af ovenstående undersøgelser, som infusion via automatiseret pumpe. Som alternativ administrationsform rapporteres om SC "rapid push", hvor personen med håndkraft selv injicerer subkutant i løbet af få minutter til en halv time (20). "Rapid push" kan i alle aldre anvendes med sammenlignelig eller bedre IgG dalværdi og bivirkninger og kortere administrationstid (41). Patientpræferencer er individuelle, og selvom SCIG generelt har en mere fordelagtig bivirkningsprofil sammenlignet med IVIG, foretrækker et mindre antal enkeltpatienter alligevel IVIG. Blandt patienter i SCIG behandling synes flest patienter i 6-14 års alderen at foretrække pumpebehandling, mens der hos såvel yngre voksne som ældre synes at være mange som foretrækker "rapid push" metoden, når denne tilbydes (41).

SC administrerbar immunglobulin findes i forskellige koncentrationer. SCIG 20 % giver færre ugentlige administrationer og mindre volumen sammenlignet med 16 % (41). Aktuelt tilgængelige produkter til SC administration har varierende krav til opbevaring (hhv. ubrudt køl, kortere og længere tid ved stuetemperatur). Dette kan have betydning for udlevering/transport, opbevaring hos patienten og fleksibilitet i forbindelse med rejser og lignende.

Som noget nyt er det muligt at give faciliteret SCIG behandling, hvor der efter umiddelbar forudgående SC infusion af hyaluronidase, skabes mulighed for SC infusion af et større volumen 10 % Ig præparat, som ellers anvendes til IV administration. Forbehandling med hyaluronidase før SCIG har den fordel, at der kan gives færre infusioner sammenlignet med



almindelig SCIG. Antallet af administrationer er på linje med IVIG. Desuden en fordelagtig bivirkningsprofil med såvel behandling på hospital som i hjemmet (40).

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

- Volumen og infusionshastighed
- Holdbarhed i og uden for køleskab

#### **5.4 Patientsikkerhed, herunder lægemiddelhåndtering**

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

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

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

Det kan være nødvendigt at individualisere dosering for hver enkelt patient afhængig af det farmakokinetiske og kliniske respons. IVIG er biologiske lægemidler, og der kan derfor være forskelle mellem batchnumre indenfor samme lægemiddel.

#### **5.5 Konklusion vedr. lægemidlerne**

Patienter med diagnosticeret PID skal tilbydes immunglobulinsubstitution i henhold til fagudvalgets beslutning samt nationale og internationale guidelines. Der er tale om evidensbaseret behandling, der reducerer sygdomsrelateret morbiditet og, i hvert fald for nogle grupper, mortalitet. Fagudvalget kan ikke på baggrund af den gennemgåede litteratur anbefale et immunglobulinpræparat frem for andre. Der er ikke aktuelt kliniske erfaringer, der tyder på relevante forskelle i effekt mellem de forskellige præparater.

SCIG er at betragte som 1.valg pga. ligeværdig effekt og færre samt mindre alvorlige systemiske bivirkninger. Patientkarakteristika eller –præferencer kan medføre valg af IVIG som et alternativ. De aktuelle erfaringer i Danmark med faciliteret SC behandling er begrænsede, og der er ingen erfaring med langtidsbehandling, hvorfor fagudvalget ikke kan anbefale dette som 1. valg.

Fagudvalget lægger vægt på håndtering og opbevaring af immunglobulin til hjemmebehandling. Dette er gældende for SCIG i hjemmet, hvor der sigtes på at frigøre patienten fra bindinger i tid og sted med henblik på øget livskvalitet og højnet compliance. Fagudvalget finder det fordelagtigt, at præparatet kan transporteres og opbevares så længe som muligt ved stuetemperatur og således ikke kræver ubrudt kølekæde. Desuden finder fagudvalget det fordelagtigt, at SCIG findes i forskellige voluminer, således at dosis kan tilpasses præcist, og så spild ved dosering hos de mindste patienter undgås.

## **6 Sammenligningsgrundlag**

Der findes generelt få randomiserede undersøgelser, og ingen hvor formodet ligeværdige præparater sammenlignes "head to head". Sammenligning fra studie til studie vanskeliggøres af uens registrering og rapportering af end-points og bivirkninger samt af forskelligheder i patientsammensætning. Infektionssygeligheden varierer foruden med årstid også med bl.a. alder, grundsygdom, risikofaktorer og forekomsten af kroniske lungeforandringer eller andre komplikationer. IVIG præparater er at betragte som ligeværdige, hvad angår såvel effekt som bivirkninger. Tilsvarende gælder for SCIG. Målt på effekt må IVIG og SCIG også anses for ligeværdige, hvorimod bivirkningsprofilen ved SC er mere fordelagtig, hvorfor SC er 1. valg. I klinisk praksis anses gram til gram substitution mellem IV og SC hensigtsmæssig, således er sammenligningsgrundlaget ved immunglobulinsubstitution i praksis beregnet som gram immunglobulin pr. kg legemsvægt pr. 4 uger.

## **7 Behandlingskriterier**

Diagnosticering og behandling af patienter med PID er en specialistopgave. Mistanke om antistofmangel opstår typisk som følge af svære, hyppige, usædvanlige eller usædvanligt forløbende infektioner, førende til udredning med vurdering af hæmatologi, antistofproduktion og funktion. Vurdering af om behandlingsindikation forudsætter, at der påvises kvantitativ eller kvalitativ antistofdefekt, anden tilgrundliggende sygdom er udelukket og specialiseret immunologisk udredning er gennemført.

Behandlingskriterier er aldersafhængige og varierer afhængig af den specifikke diagnose. For voksne taler følgende kriterier for, at der er indikation for immunglobulinsubstitution:

- Fravær af funktionelle modne B celler og reducerede niveauer af immunglobuliner
- IgG < 2g/L
- IgG 2-5 g/L og øget hyppighed af bakterielle infektioner
- IgG >5 g/L med alvorlige og tilbagevendende infektioner
- IgG subklassedefekt og alvorlige og tilbagevendende infektioner (evt. på trods af antibiotikaproylakse)

Skærpende omstændigheder for opstart af behandling er:

- Mere end fire antibiotikakrævende luftvejsinfektioner om året i to år
- Tilstedeværelse af bronkiektasier
- Recidiverende otitis media med risiko for permanent høretab

## **8 Monitorering af effekten**

Behandlingseffekten monitoreres på art og omfang af infektionssygelighed og supplerende måling af IgG steady state (SCIG) eller dalværdi (IVIG).

## **9 Skiftekræterier**

Kriterier for at skifte behandling hos den enkelte patient vurderes af patientens behandlende læge.

Til nydiagnosticerede patienter vælges 1. valgspræparatet i henhold til behandlingsvejledningen. Oplever patienten uacceptable bivirkninger eller der er manglende effekt på 1. valgspræparatet bør præparatskift forsøges.

Såfremt der er manglende effekt og et præparatskifte vurderes at medføre en væsentlig risiko for betydende bivirkninger, reduceret compliance og/eller væsentlig risiko for fejl jf. pkt. 5.4., bør en patient i langvarig, veltolereret substitutionsbehandling fortsætte med uændret præparat.



### **10 Seponeringskriterier/Behandlingsvarighed**

Behandlingsvarigheden afhænger af den specifikke immundefekt, men er ofte livslang. I en del tilfælde anvendes seponeringsforsøg med observation af infektionssygelighed efter en initial behandlingsperiode af 12-18 måneders varighed.

### **11 Algoritme**

Fagudvalget anbefaler, at langvarig immunglobulinsubstitution altid forudgås af regelret diagnosticering af PID. Fagudvalget erkender, at der er gråzonepatienter, hvor behandlingsbehovet dokumenteres med prospektiv registrering af infektionssygeligheden under behandling, og efterfølgende seponeringsforsøg senest 18 måneder efter behandlingsstart.

<b>Præparat</b>	<b>Dosering**</b>	<b>Varighed</b>
SCIG*	0,1 g/kg legemsvægt x 1 i 5 dage	Accelereret initialbehandling (ønske om hurtig effekt)
SCIG*	0,4 g/kg legemsvægt i 4 uger	Initialdosis, standard
<i>eller</i>		
IVIG	0,4 g/kg legemsvægt i 4 uger	Initialdosis, standard
SCIG*	0,6 g/kg legemsvægt i 4 uger	Initialdosis, patient med bronkiektasier
<i>eller</i>		
IVIG	0,6 g/kg legemsvægt i 4 uger	Initialdosis, patient med bronkiektasier
SCIG*	0,15 g/kg legemsvægt i 4 uger	Fortsat eller fornyet infektionstendens (dosisøgning): Svær infektion (iv antibiotika) eller flere end 2 antibiotikakrævende infektioner pr. år
<i>eller</i>		
IVIG	0,15 g/kg legemsvægt i 4 uger	Fortsat eller fornyet infektionstendens (dosisøgning): Svær infektion (iv antibiotika) eller flere end 2 antibiotikakrævende infektioner pr. år

\*) SCIG er 1. valg administreres via pumpe eller som "rapid push". Afhængig af individuelle patientkarakteristika eller -præferencer kan der alternativt anvendes IVIG eller faciliteret SCIG.

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

Behandlingsmålet er infektionssygelighed på niveau med raske, jævnaldrene, hvilket hos individuelle patienter kræver substitution med 0,2-1,2 g/kg/4 uger, og oftest opnås med IgG i niveau 7-12 g/L. Hos patienter med XLA bør IgG være minimum 8 g/L.

### **12 Monitorering af lægemiddelforbruget**

Fagudvalget anbefaler, at forbruget af immunglobulin til substitutionsbehandling hos patienter med PID monitoreres via behandlende afdelinger. Der monitoreres på såvel præparatvalg, som dosis og behandlingseffekt. Dette kan gøres via de elektroniske medicinerings- og/eller patientadministrative systemer med identifikation af den enkelte patient, der har modtaget behandling. Hvis det ikke er muligt at identificere patienterne via disse, kan identifikation via diagnosekoder eller journalaudits benyttes.

Fagudvalget forestiller sig, at indførelsen af Fælles Medicinkort (FMK) vil muliggøre monitorering på individniveau idet humant immunglobulin til substitution vanligvis ordineres via hospitalsambulatorium. Dette vil kræve FMK adgang på CPR- og diagnoseniveau for "monitor".

### **13 Revurderingskriterier**

Fagudvalget anbefaler, at kriterier for revurdering er, såfremt der kommer ny dokumentation, som sammenligner forskellige lægemidler, og deraf fremhæver et lægemiddel med færre bivirkninger eller som værende signifikant bedre effektmæssigt.

Desuden skal der foretages revurdering af indikation for behandling med immunglobuliner, såfremt der fremkommer studier, som påviser signifikant bedre effekt af et behandlingsalternativ sammenlignet med immunglobulin, på de ovenfor nævnte parametre.

## **14 Referencer**

1. Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, Al Herz W, Conley ME, Cunningham-Rundles C, et al. A phenotypic approach for IUIS PID classification and diagnosis: guidelines for clinicians at the bedside. *Journal of clinical immunology*. 2013;33(6):1078-87.
2. Appropriate uses of human immunoglobulin in clinical practice: memorandum from an IUIS/WHO meeting. *Bulletin of the World Health Organization*. 1982;60(1):43-7.
3. Shehata N, Palda V, Bowen T, Haddad E, Issekutz TB, Mazer B, et al. The use of immunoglobulin therapy for patients with primary immune deficiency: an evidence-based practice guideline. *Transfusion medicine reviews*. 2010;24 Suppl 1:S28-50.
4. Fisker N, C. H, Marquart HV, Permin H, Rosenfeldt V, Ryder LP, et al. RETNINGSLINIER for diagnostik og behandling af primær immundefekt. 2. udgave ed2013.
5. Bruton OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics*. 1952;9(6):722-8.
6. Maarschalk-Ellebroek LJ, Hoepelman IM, Ellebroek PM. Immunoglobulin treatment in primary antibody deficiency. *International journal of antimicrobial agents*. 2011;37(5):396-404.
7. Skull S, Kemp A. Treatment of hypogammaglobulinaemia with intravenous immunoglobulin, 1973-93. *Archives of disease in childhood*. 1996;74(6):527-30.
8. Lucas M, Lee M, Lortan J, Lopez-Granados E, Misbah S, Chapel H. Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: relationship to immunoglobulin therapy over 22 years. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2010;125(6):1354-60 e4.
9. Hagan JB, Fasano MB, Spector S, Wasserman RL, Melamed I, Rojavin MA, et al. Efficacy and safety of a new 20% immunoglobulin preparation for subcutaneous administration, IgPro20, in patients with primary immunodeficiency. *Journal of clinical immunology*. 2010;30(5):734-45.
10. Eijkhout HW, van Der Meer JW, Kallenberg CG, Weening RS, van Dissel JT, Sanders LA, et al. The effect of two different dosages of intravenous immunoglobulin on the incidence of recurrent infections in patients with primary hypogammaglobulinemia. A randomized, double-blind, multicenter crossover trial. *Annals of internal medicine*. 2001;135(3):165-74.
11. Roifman CM, Schroeder H, Berger M, Sorensen R, Ballow M, Buckley RH, et al. Comparison of the efficacy of IGIV-C, 10% (caprylate/chromatography) and IGIV-SD, 10% as replacement therapy in primary immune deficiency. A randomized double-blind trial. *International immunopharmacology*. 2003;3(9):1325-33.
12. Garbett ND, Currie DC, Cole PJ. Comparison of the clinical efficacy and safety of an intramuscular and an intravenous immunoglobulin preparation for replacement therapy in idiopathic adult onset panhypogammaglobulinaemia. *Clinical and experimental immunology*. 1989;76(1):1-7.
13. Abolhassani H, Sadaghiani MS, Aghamohammadi A, Ochs HD, Rezaei N. Home-based subcutaneous immunoglobulin versus hospital-based intravenous immunoglobulin in treatment of primary antibody deficiencies: systematic review and meta analysis. *Journal of clinical immunology*. 2012;32(6):1180-92.
14. Jolles S, Bernatowska E, de Gracia J, Borte M, Cristea V, Peter HH, et al. Efficacy and safety of Hizentra((R)) in patients with primary immunodeficiency after a dose-equivalent switch from intravenous or subcutaneous replacement therapy. *Clinical immunology*. 2011;141(1):90-102.
15. Borte M, Quinti I, Soresina A, Fernandez-Cruz E, Ritchie B, Schmidt DS, et al. Efficacy and safety of subcutaneous vivaglobin(R) replacement therapy in previously untreated patients with primary immunodeficiency: a prospective, multicenter study. *Journal of clinical immunology*. 2011;31(6):952-61.
16. Wasserman RL, Melamed I, Kobrynski L, Strausbaugh SD, Stein MR, Sharkhawy M, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of a 10% liquid immune globulin preparation (GAMMAGARD LIQUID, 10%) administered subcutaneously in subjects with primary immunodeficiency disease. *Journal of clinical immunology*. 2011;31(3):323-31.

17. Wasserman RL, Melamed I, Nelson RP, Jr., Knutsen AP, Fasano MB, Stein MR, et al. Pharmacokinetics of subcutaneous IgPro20 in patients with primary immunodeficiency. *Clinical pharmacokinetics*. 2011;50(6):405-14.
18. Berger M, Rojavin M, Kiessling P, Zenker O. Pharmacokinetics of subcutaneous immunoglobulin and their use in dosing of replacement therapy in patients with primary immunodeficiencies. *Clinical immunology*. 2011;139(2):133-41.
19. Thepot S, Malphettes M, Gardeur A, Galicier L, Asli B, Karlin L, et al. Immunoglobulin dosage and switch from intravenous to subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in patients with primary hypogammaglobulinemia: decreasing dosage does not alter serum IgG levels. *Journal of clinical immunology*. 2010;30(4):602-6.
20. Shapiro R. Subcutaneous immunoglobulin therapy by rapid push is preferred to infusion by pump: a retrospective analysis. *Journal of clinical immunology*. 2010;30(2):301-7.
21. Hoffmann F, Grimbacher B, Thiel J, Peter HH, Belohradsky BH, Vivaglobin Study G. Home-based subcutaneous immunoglobulin G replacement therapy under real-life conditions in children and adults with antibody deficiency. *European journal of medical research*. 2010;15(6):238-45.
22. Berger M, Murphy E, Riley P, Bergman GE, Investigators VT. Improved quality of life, immunoglobulin G levels, and infection rates in patients with primary immunodeficiency diseases during self-treatment with subcutaneous immunoglobulin G. *Southern medical journal*. 2010;103(9):856-63.
23. Desai SH, Chouksey A, Poll J, Berger M. A pilot study of equal doses of 10% IGIV given intravenously or subcutaneously. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2009;124(4):854-6.
24. Beaute J, Levy P, Millet V, Debre M, Dudoit Y, Le Mignot L, et al. Economic evaluation of immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies. *Clinical and experimental immunology*. 2010;160(2):240-5.
25. Quinti I, Soresina A, Agostini C, Spadaro G, Matucci A, Sfika I, et al. Prospective study on CVID patients with adverse reactions to intravenous or subcutaneous IgG administration. *Journal of clinical immunology*. 2008;28(3):263-7.
26. Gustafson R, Gardulf A, Hansen S, Leibl H, Engl W, Linden M, et al. Rapid subcutaneous immunoglobulin administration every second week results in high and stable serum immunoglobulin G levels in patients with primary antibody deficiencies. *Clinical and experimental immunology*. 2008;152(2):274-9.
27. Gardulf A, Borte M, Ochs HD, Nicolay U, Vivaglobin Clinical Study G. Prognostic factors for health-related quality of life in adults and children with primary antibody deficiencies receiving SCIG home therapy. *Clinical immunology*. 2008;126(1):81-8.
28. Ochs HD, Gupta S, Kiessling P, Nicolay U, Berger M, Subcutaneous Ig GSG. Safety and efficacy of self-administered subcutaneous immunoglobulin in patients with primary immunodeficiency diseases. *Journal of clinical immunology*. 2006;26(3):265-73.
29. Nicolay U, Kiessling P, Berger M, Gupta S, Yel L, Roifman CM, et al. Health-related quality of life and treatment satisfaction in North American patients with primary immunodeficiency diseases receiving subcutaneous IgG self-infusions at home. *Journal of clinical immunology*. 2006;26(1):65-72.
30. Gardulf A, Nicolay U, Asensio O, Bernatowska E, Bock A, Carvalho BC, et al. Rapid subcutaneous IgG replacement therapy is effective and safe in children and adults with primary immunodeficiencies--a prospective, multi-national study. *Journal of clinical immunology*. 2006;26(2):177-85.
31. Nicolay U, Haag S, Eichmann F, Herget S, Spruck D, Gardulf A. Measuring treatment satisfaction in patients with primary immunodeficiency diseases receiving lifelong immunoglobulin replacement therapy. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2005;14(7):1683-91.
32. Gardulf A, Nicolay U, Math D, Asensio O, Bernatowska E, Bock A, et al. Children and adults with primary antibody deficiencies gain quality of life by subcutaneous IgG self-infusions at home. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2004;114(4):936-42.

33. Radinsky S, Bonagura VR. Subcutaneous immunoglobulin infusion as an alternative to intravenous immunoglobulin. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2003;112(3):630-3.
34. Chapel HM, Spickett GP, Ericson D, Engl W, Eibl MM, Bjorkander J. The comparison of the efficacy and safety of intravenous versus subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. *Journal of clinical immunology*. 2000;20(2):94-100.
35. Gardulf A, Andersen V, Bjorkander J, Ericson D, Froland SS, Gustafson R, et al. Subcutaneous immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies: safety and costs. *Lancet*. 1995;345(8946):365-9.
36. Gardulf A, Bjorvell H, Gustafson R, Hammarstrom L, Smith CI. The life situations of patients with primary antibody deficiency untreated or treated with subcutaneous gammaglobulin infusions. *Clinical and experimental immunology*. 1993;92(2):200-4.
37. Stein MR, Koterba A, Rodden L, Berger M. Safety and efficacy of home-based subcutaneous immunoglobulin G in elderly patients with primary immunodeficiency diseases. *Postgraduate medicine*. 2011;123(5):186-93.
38. Orange JS, Belohradsky BH, Berger M, Borte M, Hagan J, Jolles S, et al. Evaluation of correlation between dose and clinical outcomes in subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. *Clinical and experimental immunology*. 2012;169(2):172-81.
39. Schroeder HW, Jr., Dougherty CJ. Review of intravenous immunoglobulin replacement therapy trials for primary humoral immunodeficiency patients. *Infection*. 2012;40(6):601-11.
40. Wasserman RL. Progress in gammaglobulin therapy for immunodeficiency: from subcutaneous to intravenous infusions and back again. *Journal of clinical immunology*. 2012;32(6):1153-64.
41. Shapiro RS. Subcutaneous immunoglobulin: rapid push vs. infusion pump in pediatrics. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2013;24(1):49-53.

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

**Ændringslog:**

Version:	Dato:	Ændring:
1.0		