

Medicinrådets
evidensgennemgang
vedrørende
immunglobulinsubstitution
ved primære immundefekter

Beh



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner. Medicinrådet udarbejder blandt andet fælles regionale behandlingsvejledninger, som giver en sundhedsfaglig vurdering af de lægemidler, der er sammenlignet inden for et sygdomsområde. Medicinrådet består af tre enheder, som i forbindelse med udarbejdelse af behandlingsvejledninger har følgende opgaver:

- Rådet indstiller udarbejdelse af og godkender behandlingsvejledninger.
- Sekretariatet er overordnet metodeansvarlig og betjener de forskellige fagudvalg og Rådet.
- Fagudvalgene består blandt andet af læger, farmakologer og patienter, som bidrager til vurderingen af sygdomsområdet.

Om Medicinrådets behandlingsvejledning

Behandlingsvejledningerne indeholder vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige at behandle patienter med inden for et sygdomsområde.

Det vil almindeligvis inkludere en vurdering af:

- hvilke lægemidler der kan anses for at være ligestillede, dvs. lige gode til den relevante patientgruppe
- hvilke patienter der kan behandles med lægemidlerne
- hvilke kriterier der er for opstart af behandling
- hvilke kriterier der er for skift af behandling, herunder skift af lægemiddel hos patienter, der allerede er i behandling
- hvilke kriterier der er for stop af behandling.

Behandlingsvejledningerne danner dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for behandling af patienter på tværs af sygehuse og regioner. Behandlingsvejledningerne angiver kliniske rækkefølger af de inkluderede lægemidler på baggrund af en redegørelse for evidensen for klinisk effekt og sikkerhed.

Medicinrådets behandlingsvejledning omfatter følgende dokumenter: Opsummering, evidensgennemgang, lægemiddelrekommandation og eventuelt en omkostningsanalyse.

I *Medicinrådets opsummering* præsenteres hovedresultatet af den senest opdaterede evidensgennemgang. Desuden indgår det kliniske sammenligningsgrundlag, der viser dosis og behandlingsperiode for de ligestillede lægemidler. Dette danner sammen med en eventuel *omkostningsanalyse* baggrund for Medicinrådets *lægemiddelrekommandation* til regionerne.

I *Medicinrådets evidensgennemgang* (dette dokument) er datagrundlaget og analyserne nærmere beskrevet. Medicinrådet tager i analyserne udgangspunkt i en protokol, der er godkendt af Rådet tidligere. I evidensgennemgangen tager Medicinrådet blandt andet



stilling til, om der er klinisk betydnende forskelle mellem lægemidlerne, eller om to eller flere af disse kan ligestilles.

For yderligere information se *Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde*. Du finder denne på Medicinrådets hjemmeside.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato 24. januar 2024

Dokumentnummer 186076

Versionsnummer 1.0

© Medicinrådet, 2024
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 25. januar 2024



Indholdsfortegnelse

1.	Begreber og forkortelser	6
2.	Baggrund	7
3.	Introduktion	7
3.1	Primære immundefekter med antistofmangel	7
3.2	Behandling af primær immundefekt ved antistofmangel	9
3.3	Lægemidlerne	10
4.	Metoder	11
4.1	Kliniske spørgsmål	12
4.1.1	Effekt mål	12
4.2	Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler	13
4.2.1	Patientværdier og præferencer	13
4.3	Øvrige forhold vedrørende behandlingen	13
4.4	Litteratursøgning og udvælgelse af litteratur	14
4.4.1	Litteratursøgning	14
4.4.2	Udvælgelse af litteratur	14
4.5	Dataekstraktion	14
4.6	Kvalitetsvurdering af sekundær litteratur	14
4.7	Protokolafvigelse	15
5.	Resultater	15
5.1	Identificeret litteratur	15
5.1.1	Systematiske reviews	17
5.1.2	Kliniske retningslinjer	18
5.1.3	Evidensens kvalitet	19
5.2	Resultater for effekt mål	19
5.3	Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler	22
5.4	Samlet klinisk rækkefølge af lægemidler	23
5.5	Klinisk sammenligningsgrundlag	24
6.	Øvrige forhold	24
6.1	Kriterier for opstart af behandling	24
6.2	Monitorering af behandling	29
6.3	Kriterier for seponering	32
6.4	Skift mellem præparater	33
7.	Referencer	35
8.	Sammensætning af fagudvalg	37



9. Versionslog	39
10. Bilag.....	40
Bilag 1: Søgestrengene	40
Bilag 2: Prismadiagrammer	45
Bilag 3: Systematiske oversigtsartikler	46
Bilag 4: Vurdering af kliniske retningslinjer (AGREE II)	49
Bilag 5: Vurdering af systematiske reviews (AMSTAR).....	50



1. Begreber og forkortelser

CI:	Konfidensinterval
CVID:	Almindelig (<i>common</i>) variabel immundefekt
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
IgG:	Immunglobulin G
IVIG:	Intravenøst immunglobulin
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
PID:	Primære immundefekter
SCID:	Svær kombineret immundefekt
SCIG:	Subkutan immunglobulin
SID:	Sekundære immundefekter
XLA/ARA	X-bundet agammaglobulinæmi)/autosomal recessiv agammaglobulinæmi



2. Baggrund

Denne evidensgennemgang vedrørende immunglobuliner til immunglobulinsubstitution ved **primære immundefekter** (PID) 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 for sekundære immundefekter](#) og en [behandlingsvejledning for kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati \(CIDP\)](#).

3. Introduktion

3.1 Primære immundefekter med antistofmangel

Primære immundefekter (PID) er en heterogen gruppe af medfødte sygdomme, der kompromitterer en eller flere komponenter af immunsystemet. Der findes mere end 300 kendte primære immundefekter (PID) [1], hvoraf nogle klassificeres som primære antistofmangelsyndromer. Primære antistofmangelsyndromer skyldes ofte defekter i gener, der er af betydning for B-cellers udvikling og funktion. Disse medfører reduceret mængde immunglobulin eller reduceret funktionalitet af immunglobulin, hvilket svækker immunforsvaret. Nogle immundefekter kan ubehandlet være dødelige, mens andre er mildere i deres forløb.



Table 3-1. Overview of primary immunodeficiencies associated with hypogammaglobulinemia

Primary antibody deficiencies
Agammaglobulinemia (X-linked (XLA, Brutons), autosomal recessive)
Common variable immunodeficiency (CVID)
Selective IgA deficiency
IgG subclass deficiency
Specific antibody deficiency (SAD)
Transient hypogammaglobulinemia in children
Unclassifiable antibody deficiency
Combined immunodeficiencies
Severe combined immunodeficiency (SCID)
Hyper-IgM syndrome
Hyper-IgE syndrome
DiGeorge syndrome: 22q11-deletion syndrome
Wiskott-Aldrich syndrome
Other immunodeficiencies
Ataxia telangiectasia
CTLA-4 deficiency
Goods syndrome: thymoma with hypogammaglobulinemia
X-linked lymphoproliferative syndrome: Duncans syndrome

Patients with PID have an increased tendency of infection with frequent or recurrent infections, often multiple hospitalizations and an increased risk of severe infections compared to the general population. The frequent and severe respiratory infections can lead to chronic lung changes, such as bronchiectasis. Patients with PID also have an increased incidence of malignant and autoimmune diseases, most commonly malignant lymphoma and autoimmune hemolytic anemia (AIHA) or idiopathic (immune) thrombocytopenic purpura (ITP) [2]. Due to the increased tendency of infection and the risk of secondary lung disease and other diseases, patients with PID have a reduced quality of life and a shorter life expectancy [3].



Hos børn medfører PID i tillæg til ovenstående dårlig trivsel med aftagende vægt og/eller højdetilvækst samt mangelfuld psykomotorisk udvikling [2].

Den hyppigst forekommende PID med antistofmangel er almindelig variabel immundefekt (*common variable immunodeficiency*, CVID), som er en heterogen sygdomsgruppe, der er kendetegnet ved defekt i gener af betydning for den terminale differentiering af B-celler eller regulering af selve B-cellefunktionen. De fleste patienter med CVID har behov for livslang behandling med immunglobulinsubstitution.

X-bunden agammaglobulinæmi (Brutons agammaglobulinæmi) og andre genetisk entydigt definerede B-celledefekter er meget sjældne. Disse patienter behandles ligeledes med livslang immunglobulinsubstitution.

Der kan også være behov for behandling ved primære antistofmangelsyndromer ledsaget af humoral defekt i lettere grad [1]. Se mere herom i afsnit 3.2.

Herudover er der en række PID, som ikke kan klassificeres som primære antistofmangelsyndromer, især kombinerede T- og B-celledefekter, der ligeledes kan være associeret med nedsat produktion af IgG, IgA, IgM eller IgG-subklasser. For disse patienter kan der være tale om enten livslang behandling eller forbigående behandling.

Diagnosen primær immundefekt stilles jf. "Retningslinjer for diagnostik og behandling af primær immundefekt", udgivet i 2018 [1]. Denne er i øjeblikket under revision. De fleste PID er sjældne. PID er formentlig underdiagnosticeret, fordi patienterne får andre diagnoser på baggrund af det uspecifikke sygdomsbillede. Fagudvalget beskriver, at diagnosen især kan være svær at stille hos nyfødte børn, og at der derfor i 2020 er indført neonatal screening i Danmark for en af de alvorligste typer – svær kombineret immundefekt.

Fagudvalget anslår, at der i Danmark er ca. 500-700 voksne i behandling med immunglobulinsubstitution for PID og ca. 60-70 børn. Der er samlet set ca. 30-50 nye tilfælde om året. Behandlingen i Danmark foregår ved pædiatriske og infektionsmedicinske afdelinger med regions- og/eller højt specialiseret funktion.

3.2 Behandling af primær immundefekt ved antistofmangel

Der har gennem en lang årrække været national og international konsensus om, at patienter med PID med antistofmangel og dokumenteret væsentlig infektionstendens kan behandles med immunglobulinsubstitution som forebyggelse mod infektioner [4].

Dette gælder patienter med:

- medfødte B-lymfocytdefekter (fx Brutons agammaglobulinæmi)
- almindelig variabel immundefekt (CVID)
- IgG-subklassedefekt og uklassificerbar hypogammaglobulinæmi
- andre primære immundefekter associeret med hypogammaglobulinæmi.



Patienter med medfødte B-lymfocytdefekter og CVID vil oftest have behov for immunglobulinsubstitution, mens patienter med IgG-subklassedefekt, uklassificerbar hypogammaglobulinæmi eller andre primære immundefekter associeret med hypogammaglobulinæmi ikke alle vil have et behov for immunglobulinsubstitution.

Formålet med immunglobulinbehandling er at reducere hyppigheden af infektioner, antal indlæggelser og mortaliteten. Desuden er det vigtigt at forebygge organskader, specielt kronisk lungefunktionsnedsættelse. Derved kan der opnås færre indlæggelser og kontakter med sundhedsvæsenet samt en generelt forbedret livskvalitet med potentiale for en øget overlevelse for patienterne.

Det er variabelt, hvilket IgG-niveau der skal til for at opnå infektionskontrol. Nærmere beskrivelse af IgG-mål for behandling findes i afsnit 6.2.

3.3 Lægemidlerne

Behandlingsvejledningen omfatter markedsførte immunglobuliner til intravenøs (IVIG) eller subkutan (SCIG) administration som vist i Tabel 3-2. HyQvia skiller sig ud, fordi det indeholder enzymet hyaluronidase, som gør det muligt at absorbere en større mængde af lægemidlet, hvormed dosisintervallet kan forlænges.

Vores aftaler i Danmark for hhv. IVIG og SCIG er delt i to. Mht. IVIG er Danmark selvforsynende. Denne aftale omfatter afhentning af plasma fra blodbankerne og levering af IVIG (Privigen). Der er et krav om, at Danmark kan kræve en tilsvarende mængde IVIG retur, som vi leverer af plasma. I aftalen for SCIG er der ikke sat krav om plasmaets ophav, og disse præparater er hovedsageligt baseret på udenlandsk doneret plasma.

Tabel 3-2. Overblik over de lægemidler, der indgår i behandlingsvejledningen

Lægemidler	Administration	Styrke
IVIG		
Kiovig	Intravenøs injektion, 0,2-0,8 g/kg/måned, givet hver 3. til 4. uge	100 mg/ml
Octagam	Intravenøs injektion, 0,2-0,8 g/kg/måned, givet hver 3. til 4. uge	100 mg/ml
Privigen	Intravenøs injektion, individuel dosis, varierende fra 0,2 til 0,8 g/kg/måned, givet hver 3. til 4. uge	100 mg/ml
SCIG		
Hizentra	Subkutan injektion, 0,1-0,2 g/kg/uge, givet 1-2 gange pr. uge	200 mg/ml
Cutaquig	Subkutan injektion, 0,1-0,2 g/kg/uge, givet 1-2 gange pr. uge	165 mg/ml
HyQvia	Faciliteret subkutan injektion, 0,4-0,8 g/kg/måned, givet hver 3. til 4. uge	100 mg/ml



Behandling med IVIG eller SCIG kan indledes med den samme dosis immunglobulin, som planlægges 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 medicinsspild. 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 inden for 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 (især infektionshyppighed) justeres dosis og/eller behandlingsintervallet ofte for at tilstræbe højere dalniveauer, da nogle patienter har brug for at ligge højere i serumkoncentration for at opnå tilstrækkelig beskyttelse.

4. Metoder

Denne evidensgennemgang er udarbejdet med udgangspunkt i metoder beskrevet i Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde.

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 som fremgår af afsnit 4.1.



4.1 Kliniske spørgsmål

I protokollen var det kliniske spørgsmål formuleret således:

Er der klinisk betydende forskelle på immunglobuliner anvendt som substitution til primær immundefekt?

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

Patienter med PID på tværs af de specifikke diagnoser kan – med visse forbehold – analyseres samlet. 'Andre alternativer' kunne eksempelvis være antibiotika.

IVIG betragtes som en samlet klasse, mens SCIG undersøges enkeltvis. Der er tidligere udgivet en RADS-vejledning på området, hvor lægemidternes effekt er ligestillet gram til gram. Valg mellem de forskellige præparater handler således mere om bivirkninger og praktiske forhold såsom administrationsmåde (i.v. eller s.c.), injektionsvolumen og mulighed for hjemmebehandling.

4.1.1 Effektmål

De effektmål, som Medicinrådet definerede i protokollen, fremgår af Tabel 4-1.

I protokollen er effektmålene beskrevet nærmere.

Tabel 4-1. Effektmål iht. protokollen

Effektmål*	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel	Grundlag for mindste klinisk relevante forskel
Overlevelse	Kritisk	Samlet overlevelseshastighed efter 10 år	5 %-point	Klinisk faglig vurdering
Alvorlige infektioner (indlæggelseskrævende)	Kritisk	Alvorlige infektioner/patient/år	Forskel på 5 %-point i andel patienter, der opnår 1 alvorlig infektion mindre pr. år	Klinisk faglig vurdering
Infektioner	Vigtig	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



Effekt mål*	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel	Grundlag for mindste klinisk relevante forskel
		Kvalitativ gennemgang af bivirkninger	Ikke relevant	Klinisk faglig vurdering
Yderligere effekt mål vedr. børn				
Trivsel (passende vægt- og højdetilvækst)	Kritisk	Andel, der opnår normal vækst	5 %-point	Klinisk faglig vurdering

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

4.2 Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler

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

4.2.1 Patientværdier og præferencer

Medicinrådet har ikke specifikt søgt efter litteratur, der beskriver patienters præferencer for hhv. intravenøs og subkutan behandling med immunglobuliner, men i den generelle systematiske litteratursøgning er identificeret et nyere systematisk review heraf, som er beskrevet i afsnit 5.3. Medicinrådet har herudover inddraget viden fra patient(er) og klinikere i fagudvalget.

4.3 Øvrige forhold vedrørende behandlingen

Medicinrådet har i behandlingsvejledningen beskrevet kriterier for opstart, skift og seponering for de udvalgte lægemidler, og hvordan man i klinisk praksis bør monitorere effekt og bivirkninger af lægemidlerne.

Medicinrådet har udarbejdet 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.

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



4.4 Litteratursøgning og udvælgelse af litteratur

4.4.1 Litteratursøgning

Medicinerådet har søgt efter systematiske oversigtsartikler og kliniske retningslinjer publiceret inden for de seneste 5 år (fra januar 2017 til august 2023).

Den anvendte søgeprotokol fremgår af Bilag 1: Søgestrengene.

Virksomhedsbidrag blev screenet efter samme kriterier som artikler identificeret i litteratursøgningen.

4.4.2 Udvalgelse af litteratur

Medicinerådet har screenet artiklerne for, om de stemmer overens med de definerede kliniske spørgsmål og effektmål samt kriterier for studie- og publikationstype(r).

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 vedrørende inklusion blev besluttet af tredjepart.

Udvælgelse af litteratur fremgår af Bilag 2: Prismadiagrammer.

4.5 Dataekstraktion

Data blev ekstraheret uafhængigt af to personer. Ekstraktion af data blev foretaget på baggrund af effektmålene beskrevet i afsnit 4.1.1.

For områder, hvor der ikke er fundet data fra den udvalgte litteratur, er fagudvalgets vurdering derfor baseret på klinisk ekspertise.

4.6 Kvalitetsvurdering af sekundær litteratur

De kliniske retningslinjers kvalitet er vurderet af én person vha. [AGREE II-værktøjet](#). Retningslinjerne er anvendt som kilde, hvis de dækker det kliniske spørgsmål, litteratursøgningen er foregået systematisk (spørgsmål 7), og udvælgelseskriterierne er klart beskrevet (spørgsmål 8). For de retningslinjer, som inkluderes i resultaterne, har én anden person kvalificeret vurdering af følgende to ud af de i alt seks domæner i AGREE II, som Medicinerådet har vurderet er de vigtigste:

- Domæne 3: Stringens i processen anvendt til at indsamle og syntetisere evidensen samt i metoderne til at formulere og opdatere anbefalingerne (spørgsmål 7-14).
- Domæne 6: Redaktionel uafhængighed vedrører, at formuleringen af anbefalingerne ikke er påvirket af konkurrerende interesser i urimeligt omfang (spørgsmål 22-23).



Hvis et domæne opnår mindst 70 %, vurderes det som værende af høj kvalitet. Retningslinjernes kvalitet som helhed vurderes som værende enten "lav", "moderat" eller "høj".

Tilsvarende har en person vurderet kvaliteten af de systematiske oversigtsartikler, som anvendes i resultaterne, vha. [AMSTAR](#), som efterfølgende er blevet kvalificeret af én anden person. Kvaliteten af oversigtsartiklerne vurderes som værende enten "høj", "moderat", "lav" eller "meget lav" på baggrund af de kritiske og ikke-kritiske spørgsmål i tjeklisten.

4.7 Protokolafvigelse

Grundet manglende evidens i form af randomiserede studier og relevante systematiske reviews blev der foretaget en systematisk litteratursøgning efter kliniske guidelines, som kan bidrage med oversigter over den samlede evidens samt understøtte den kliniske konsensus for immunsustitution ved PID.

5. Resultater

5.1 Identificeret litteratur

Sekundær litteratur

I den systematiske litteratursøgning blev der identificeret fire systematiske reviews [5], [6], [7], [8]. Ved søgning i andre databaser blev der yderligere fundet et australsk systematisk review af Duncan et al. fra 2020 [9].

I den systematiske søgning blev der også fundet tre kliniske retningslinjer af mulig relevans [10], [4], [11]. Ved søgning i andre databaser blev der yderligere fundet en britisk [12] og en australsk guideline [13]. Herudover findes der to danske retningslinjer for hhv. PID og CVID [1,14]. Det vil sige i alt syv kliniske retningslinjer.

I de fleste systematiske reviews og retningslinjer indgår studier af både børn og voksne, men resultaterne er typisk opgjort samlet for hele aldersgruppen.

Tabel 5-1. Oversigt over identificerede systematiske reviews

Reference	Population	Intervention	Effekt mål	Kvalitet (AMSTAR)
Anderson-Smits 2022 [5]	PID – IgG-naive børn og voksne	SCIG	Infektioner, bivirkninger, livskvalitet	Lav
16 observationelle studier				



Reference	Population	Intervention	Effekt mål	Kvalitet (AMSTAR)
Duncan 2020 [9] 21 observationelle studier	PID – børn og voksne	IVIG og SCIG	Effekt og sikkerhed	Høj
Lee 2020 [6] Metaregressions-analyse af 28 observationelle studier (n= 1.218)	PID – børn og voksne	IVIG	Sammenhæng mellem dalværdi og infektionsrate	Ikke vurderet
Shrestha 2019 [7] 24 observationelle studier	PID – børn og voksne	IVIG og SCIG	Sammenhæng mellem dalværdi og infektionsrate	Ikke vurderet
Jones 2018 [8] Deskriptiv syntese af 17 observationelle studier	PID – unge \geq 16 år og voksne	IVIG og SCIG	Livskvalitet, patientpræferencer, tilfredshed	Ikke vurderet

IVIG: Intravenøst immunglobulin. SCIG: Subkutant immunglobulin.

Table 5-2. Oversigt over identificerede kliniske retningslinjer

Reference	Population	Intervention	Temaer	Kvalitet (AGREE II)
Grigoriadou 2022 (UKPIN) [12]	PID og SID – børn og voksne	IVIG og SCIG	Opstart, monitorering og seponering	Høj
Epland 2022 [11]	PID og SID – børn og voksne	IVIG og SCIG	Klinisk behandlingseffekt	Lav
Haniitsch 2020 [10]	PID – børn og voksne	IVIG og SCIG	Indikation, dosering, administration og uønskede hændelser	Moderat
AU 2020 [13]	PID – børn og voksne	IVIG og SCIG	Klinisk behandlingseffekt	Lav



Reference	Population	Intervention	Temaer	Kvalitet (AGREE II)
Perez 2017 [4]	PID og SID – børn og voksne	IVIG og SCIG	Indikation, dosering, administration, etc.	Lav
PID (dansk) [1]	PID – børn og voksne	IVIG og SCIG	Ikke angivet	Lav
CVID (dansk) [14]	CVID – børn og voksne	IVIG og SCIG	Indikation, monitorering og bivirkninger	Lav

CVID: Common variable immunodeficiency. IVIG: Intravenøst immunglobulin. SCIG: Subkutant immunglobulin.

Primær litteratur

Via de sekundære kilder blev kun identificeret tre mindre RCT'er, der adresserer Medicinrådets kliniske spørgsmål. Heraf to RCT'er (Desai 2009, Chapel 2000), der sammenligner IVIG med SCIG, og et RCT (Smits 2021), der sammenligner IVIG med antibiotikaproylakse.

Table 5-3. Oversigt over RCT'er

Reference	Population	Intervention	Effekt mål
Smits 2021 [15]	PID n=64	IVIG vs. sulfotrim antibiotikaproylakse	Infektioner, bivirkninger mv.
Desai 2009 [16]	PID n=12	IVIG vs. SCIG	Infektioner
Chapel 2000 [17]	CVID/SPAD n=40	IVIG vs. SCIG	Infektioner, bivirkninger

5.1.1 Systematiske reviews

Anvendte systematiske reviews

Det australske systematiske review af Duncan et al. fra 2020 [9] adresserer det kliniske spørgsmål: Hvad er den relative effekt og sikkerhed ved immunglobulinbehandling (IVIG og SCIG) ved PID med antistofmangel? I alt blev fire retrospektive komparative studier og 17 enkeltarmede studier af patienter med CVID inkluderet (se



Bilag 3: Systematiske oversigtsartikler). Medicinrådet vurderer, at dette review er af "høj kvalitet", jf. Bilag 5: Vurdering af systematiske reviews (AMSTAR), og det anvendes derfor i resultaterne.

Det systematiske review af Anderson-Smits 2022 undersøger infektionsrate, bivirkninger og livskvalitet efter start af SCIG hos behandlingsnaive patienter [5]. Reviewet inkluderer ialt 16 – primært enkeltarmede – studier, hvoraf de 14 er retrospektive kohortestudier. Kvaliteten vurderes at være af "lav" kvalitet, da der er ét kritisk forbehold og to ikke-kritiske forbehold, jf. Bilag 5: Vurdering af systematiske reviews (AMSTAR).

Øvrige systematiske reviews

De tre øvrige systematiske reviews (Lee 2020, Shrestha 2019, Jones 2018) [5], [6], [7], [8] inkluderer fortrinsvis observationelle studier.

Lee 2020 og Shrestha 2019 belyser sammenhæng mellem IgG-dalværdi og infektionsrate og indgår derfor som baggrund i afsnit 6.12 om monitorering og dosisjustering af behandlingen [6], [7].

Det sidste review af Jones 2018 undersøger patienternes livskvalitet, tilfredshed og præferencer ved behandling med IVIG eller SCIG [8] og inddrages i behandlingsvejledningens afsnit 5.3 til at belyse patientpræferencer.

5.1.2 Kliniske retningslinjer

Det samlede overblik over AGREE II-vurderinger af de kliniske retningslinjer kan ses i Bilag 4: Vurdering af kliniske retningslinjer (AGREE II).

Anvendte retningslinjer

To af de kliniske retningslinjer (Grigoriadou 2022 og Hanitsch 2020) adresserer det kliniske spørgsmål og scorer højt på systematisk litteratursøgning og udvælgelseskriterier (spørgsmål 7 og 8 i AGREE II) og anvendes derfor i resultaterne. Grigoriadou 2022 scorer også højt i den samlede vurdering af alle domæner, mens Hanitsch 2020 opnår en moderat samlet vurdering for alle domæner.

For domæne 3 og 6 scorer Hanitsch 2020 hhv. 59 % og 88 %. Dermed vurderes retningslinjen at være af moderat kvalitet på domæne 3 og høj kvalitet på domæne 6 (score på mindst 70 %).

Grigoriadou 2022 scorer hhv. 78 % og 92 % for domæne 3 og 6. Dermed vurderes begge domæner at være af høj kvalitet i retningslinjen.

Øvrige retningslinjer

Tre retningslinjer (Perez et al. 2017, Epland 2022, AU 2020) opnår alle en meget lav score for systematisk litteratursøgning og udvælgelseskriterier og scorer også samlet set lavt eller moderat på AGREE II. Disse retningslinjer anvendes derfor ikke i resultaterne.

De to danske retningslinjer omfatter ikke en systematisk litteratursøgning og scorer derfor ligeledes lavt på dette domæne og på den samlede score. Retningslinjen for CVID fra 2021 henviser til 6 referencer, der vedrører IgG-substitution, mens retningslinjen for



diagnostik og behandling af PID 2018 (der aktuelt er under revision) kun refererer til retningslinjen af Perez 2017 som eneste reference. De danske retningslinjer anvendes derfor heller ikke i resultaterne.

5.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensen er vurderet for de randomiserede studier, som anvendes i resultaterne.

5.2 Resultater for effektmål

Nedenfor er resultaterne af de kritiske og vigtige effektmål gennemgået samt Medicinrådets vurdering heraf. Resultaterne gælder som udgangspunkt for både børn, unge og voksne, medmindre andet er angivet.

Immunglobulinsubstitution vs. placebo eller ingen behandling

Effekt

RCT'er

Der er ikke fundet RCT'er eller kontrollerede studier, der sammenligner IgG med ingen behandling.

Observationelle studier med kontrolgruppe

Det australske systematiske review af Duncan et al. fra 2020 har identificeret fire komparative studier. Det ene var et studie fra Iran (Aghamohamadi 2009), der retrospektivt har sammenlignet 'appropriate treatment' hos 23 børn med tidlig diagnosticeret CVID med en kontrolgruppe (n=24), som var ubehandlet pga. forsinket diagnose [18]. *Appropriate treatment* omfattede ud over IVIG (400-600 mg/kg/3.-4. uge) også antibiotikaproylakse, opstart af antibiotika ved første tegn på infektion og regelmæssig ambulant kontrol og belyser dermed ikke effekten af IVIG i sig selv. *Appropriate treatment* inkl. IVIG var associeret med lavere infektionsrate, hospitalsindlæggelser, bronkiektasier og mortalitet.

De øvrige tre komparative studier (Cunningham-Rundles 1989, Gardulf et al., 1993, Waniewski et al., 1994) sammenlignede i begrænset omfang patienter, der modtog intramuskulært administreret IgG-behandling forud for studiestart med patienter uden behandling inden studiestart. Denne sammenligning var ikke det primære formål i studierne og var baseret på data opgjort ved baseline. Det primære formål var at undersøge effekten af SCIG-behandling før og efter opstart.

Observationelle studier uden kontrolgruppe

Det australske systematiske review af Duncan et al. fra 2020 identificerede 17 studier, der inkluderede i alt 1.010 patienter med CVID og sammenholdt effekt før og efter behandling med IVIG. Opfølgningstiden varierede fra 6 måneder til 11 år. Median alder på patienterne varierede fra 18 til 45 år på tværs af studierne. Dosis varierede fra 200 til 800 mg/kg IVIG hver 3.-4. uge (hyppigst 300-500 mg/kg hver 3.-4. uge).



Data viste generelt lavere infektionsrater sammenlignet med perioden inden behandling med IgG. I de otte studier, der rapporterede data for luftvejsinfektioner inkl. pneumoni, varierede infektionsrater fra 0,28-2,04 før behandling til 0,16-0,34 infektioner/patient/år efter behandling. I de fire studier, der rapporterede indlæggelser, var den gennemsnitlige indlæggelsesrate 1,35-3,4 før behandling og 0,13-0,7 indlæggelser/patient/år efter behandling. Et studie viste i gennemsnit 8,27 antibiotikakure før behandling og 2,5 kure/patient/år efter behandling.

Det systematiske review af Anderson Smits fra 2022, som alene inkluderer behandlingsnaive patienter, der starter behandling med SCIG, identificerede fire observationelle studier, som rapporterer infektioner før og efter behandling. Et studie med 26 patienter fandt ingen tilfælde af alvorlige infektioner efter behandling. Et studie med 18 patienter observerede et fald i infektionsrate fra 4,73 til 3,95 infektioner/patient/år. Et studie med 102 patienter fandt et fald i infektionsrate fra 3,69 (SD 2,81) til 0,52 (SD 1,18) /patient/år. Det sidste studie med 71 patienter rapporterede en infektionsrate på 0,88 efter SCIG og 0,6 efter faciliteret SCIG (infektioner før behandling ikke oplyst).

Tre studier rapporterede signifikant bedre livskvalitet efter behandling sammenholdt med baseline.

Bivirkninger

Femten studier identificeret i det australske review rapporterede data for bivirkninger. De fleste var milde og forbigående og forekom hos 14-67 % af patienterne (kulderystelser, feber, kvalme, hovedpine, muskelsmerter, mild angst, ondt i halsen, fatigue og hypotension). Moderate bivirkninger (udslæt, hovedpine, mavesmerter, ledsmerter, trykken for brystet, opkast, hvæsende vejrtrækning og let dyspnø) forekom hos 6,7-24 % og ophørte ved reduktion i infusionshastighed eller infusionsstop.

Bivirkninger i svær grad (svær grad af trykken for brystet, hvæsen/vejrtrækningsbesvær, hovedpine, svimmelhed, kvælningss fornemmelse, trykken for brystet, kollaps samt persisterende moderate bivirkninger) forekom hos 0-5 % af patienterne og fordrede behandling med adrenalin, behandlingsophør eller skift til SCIG.

Tilsvarende rapporterede fem studier af behandlingsnaive patienter behandlet med SCIG, inkluderet i det systematiske review af Anderson-Smits 2022, primært milde bivirkninger. Der var hyppigst tale om lokale indstiks-reaktioner.

Risk of bias

Risk of bias blev i det australske review vurderet for komparative studier vha. Cochrane ROBINS-1 tool og for *single-arm studies* vha. *Institute of Health Economics quality appraisal tool*. GRADE blev anvendt til at vurdere det samlede evidensgrundlag for hvert effektmål.

Alle inkluderede studier blev vurderet med høj risk of bias og flere potentielle problemer, der begrænser generaliserbarhed og anvendelighed af resultaterne: Evidensen inkluderede kun patienter med COVID, studierne anvendte forskellige diagnostiske



kriterier (PGID/ESID 1999 i 10 studier og WHO-kriterier 1999 i 5 studier, i 2 studier manglede oplysninger om diagnostiske kriterier), patienternes alder var væsentlig lavere i flere studier (7 studier med gennemsnitsalder < 18 år) end gennemsnitsalderen for COVID-patienter i behandling med Ig (i Australien 53 år), kun resultater for IVIG blev rapporteret i de inkluderede studier samt co-interventioner (fx behandling med profylaktisk antibiotika, inhalationssteroid og/eller bronkodilator) og andre confounding faktorer blev sjældent rapporteret og adækvat vurderet. Ydermere var de fleste studier retrospektive, og det var uklart, om al patientinformation var blevet indhentet konsekvent.

Konklusion

Effekten af IgG-substitution bygger alene på observationelle studier, der viser en lavere rate af infektioner, indlæggelser og antibiotikakure efter IgG-substitution sammenlignet med perioden før IgG-substitution. Disse resultater er forbundet med stor risiko for bias, der særligt skyldes manglende kontrolgruppe i studierne. Bivirkninger var hyppige, men typisk milde og/eller forbigående, og alvorlige bivirkninger sås hos 0-5 % af patienterne.

IVIG vs. SCIG

Kun to RCT'er sammenligner IVIG med SCIG (Chapel 2000, Desai 2009) [16,17].

Det ene RCT af Desai 2009 var et randomiseret ublindt overkrydsnings pilotstudie, som randomiserede 12 patienter med PID i alderen 5-59 år til hhv. 6 måneders behandling med IVIG og SCIG (én patient udgik undervejs pga. graviditet). Infektionsraten var 3,27/patient/år; SD, 2.99; median, 4) under IVIG (hyppigst feber ledsaget ved uspecifikke eller øvre luftvejssymptomer) og 4,72/patient/år; SD, 3.22; median, 4) under SCIG, hvilket var statistisk signifikant (P = .038 by paired t test; P = .025 by Wilcoxon rank-sum test). Der var ingen forskelle i systemiske bivirkninger. 91 % af patienterne foretrak subkutan hjemmebehandling [16].

Det andet RCT af Chapel 2000 var også et ublindt overkrydsningsstudie, hvor 30 patienter blev randomiseret til hhv. 12 måneders behandling med IVIG og SCIG [17]. Otte patienter udgik af studiet i løbet af de i alt 24 måneder. Der var ikke signifikant forskel i 'infektionscore' (infektionsrate, hvor alvorlige infektioner tæller dobbelt) mellem IVIG 4,12 (IQR 2,20; 5,50) og SCIG 3,82 (IQR 2,20; 6,30). Forekomsten af bivirkninger var 5 % ved IVIG og 10,4 % ved SCIG, og de fleste blev klassificeret som milde. For SCIG var størstedelen smerte eller rødme på infusionsstedet, mens systemiske bivirkninger kun udgjorde 3,3 %. Der var ingen alvorlige bivirkninger, som medførte, at infusionen måtte afbrydes. 16 patienter foretrak IVIG, 10 foretrak SCIG, og de sidste 4 havde ingen præference for det ene eller det andet.

Den britiske guideline konkluderer på baggrund af overvejende retrospektive kohortestudier med få patienter, at der ikke er entydig evidens for forskelle i infektionsrate under hhv. intravenøs og subkutan behandling.



Konklusion

Alt i alt er der ingen evidens for, at IVIG er mere effektivt end SCIG eller omvendt. Systemiske bivirkninger synes at være på samme niveau. Nogle patienter oplever reaktioner på indstiksstedet efter SCIG.

Immunglobulinsubstitution vs. antibiotikaproylakse

Et RCT sammenligner IgG med antibiotikaproylakse hos patienter med IgG-subklasse-defekter [Smits 2021]. Det var et overkrydsningsforsøg, hvor 64 patienter (55 voksne og 9 børn) blev randomiseret til 12 måneders behandling med IVIG (600-800 mg/kg hver 3. uge) eller sulfametoxazol/trimetoprim (patienter > 12 år 800/160 mg. Patienter < 12 år eller < 40 kg: 20/4 mg pr. kg). Herefter fulgte 3 måneders behandling med sulfametoxazol/trimetoprim, hvorpå patienter blev skiftet til 12 måneder med den modsatte behandling. Patienter, som var intolerante over for sulfametoxazol/trimetoprim, fik i stedet azithromycin (voksne: 500 mg x 1 i 3 dage. Børn: 10 mg/kg i 3 dage). Syv patienter, som udviklede ≥ 3 luftvejsinfektioner, blev skiftet til kombinationsbehandling med både IVIG og antibiotika.

Der var ikke statistisk signifikant forskel i infektionsrate mellem de to behandlinger (IVIG 1,76 vs. antibiotika 1,55), heller ikke i alvorlige infektioner (0,11 vs. 0,09). Signifikant færre patienter oplevede behandlingsrelaterede bivirkninger under behandling med sulfametoxazol/trimetoprim end ved behandling med IVIG (26,8 vs. 60,3 %). Et lavere antal alvorlige behandlingsrelaterede bivirkninger (12,5 vs. 19 %) blev også observeret. Andelen af uønskede hændelser, herunder alvorlige, var ikke forskellige mellem lægemidlerne.

Subgruppeanalyser tydede på, at patienter med mindst 2 infektioner trods antibiotikaproylakse kunne have gavn af at skifte fra antibiotikaproylakse til IVIG. 86 % af infektionerne i denne gruppe var luftvejsinfektioner: Ved skift til IVIG blev infektionsraten for luftvejsinfektioner reduceret fra 2,64 til 0,64.

Konklusion

Hos patienter med IgG subklasseeffekt er IgG-substitution med IVIG generelt ikke fundet mere effektivt end antibiotikaproylakse, hvorimod IVIG var forbundet med flere bivirkninger, herunder også alvorlige bivirkninger. Studiet understøtter derfor i nogen grad, at antibiotikaproylakse kan være relevant at forsøge, før immunsustitution påbegyndes.

5.3 Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler

Forskellige patientkarakteristika og præferencer kan afgøre det mest hensigtsmæssige valg mellem IVIG eller SCIG. Herudover foretrækker nogen patienter enten faciliteret SCIG eller almindelig SCIG.

I den britiske guideline er der konsensus om at vælge SCIG fremfor IVIG ved vanskelig veneadgang, tidligere trombose, nyresvigt, risiko for *hyperviscosity syndromes*, tilstande forbundet med IgM paraprotein (fx Waldenstrøms makroglobulinæmi), tidligere aseptisk meningitis og ved komplikationer med IV-behandling tidligere [12].



Patientpræference for hjemmebehandling understøttes af den britiske guideline [Grigoriadou 2022] [12], det systematiske review af Jones 2018, som blev identificeret i den systematiske litteratursøgning (se Bilag 3: Systematiske oversigtsartikler) [Jones 2018] [8], samt et systematisk review af Overton 2021, som inkluderer patienter med PID, CIDP eller MNN, som er omtalt i Medicinrådets behandlingsvejledning for sekundære immundefekter [Overton 2021]. Den britiske guideline inkluderer desuden studier, som viser, at hjemmebehandling forbedrer patienternes livskvalitet sammenlignet med behandling på sygehus.

Situationer, hvor det kan være relevant at vælge IVIG, kan være, hvis patienten tidligere har oplevet uønskede reaktioner på SCIG eller ikke kan administrere behandlingen selv eller med hjælp i hjemmet. Det er fagudvalgets erfaring, at det typisk er ældre patienter, der foretrækker IVIG-behandling på sygehus frem for hjemmebehandling med SCIG, fordi de føler sig mere trygge ved, at behandlingen varetages af sundhedspersonalet.

Børn og unge

Hos børn < 12 år kan det være vanskeligt at anvende fSCIG (HyQvia) pga. den meget store volumen, der skal gives ad gangen. Derfor foretrækkes et af de almindelige SCIG givet ca. én gang om ugen.

For teenagere kan det derimod i nogle tilfælde (fx udeboende, på efterskole mv.) og af hensyn til adhærence være mere hensigtsmæssigt at anvende en behandling, der gives månedligt fremfor ugentligt.

5.4 Samlet klinisk rækkefølge af lægemidler

Medicinrådet 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.

Anbefalinger for SCIG

Voksne

Medicinrådet vurderer, at de forskellige SCIG-præparater kan ligestilles gram til gram, og at mindst 70 % af de voksne patienter med indikation for SCIG kan behandles med det billigste SCIG (almindeligt eller faciliteret), der bliver 1. valg i en lægemiddelrekommandation. Andre hensyn som adhærence, praktiske forhold og patientpræferencer kan dog medføre, at månedlig fremfor ugentlig behandling er mest hensigtsmæssigt.

Børn og unge

Hos børn < 12 år foretrækkes oftest SCIG givet ca. én gang om ugen fremfor faciliteret SCIG pga. den meget store volumen, der skal gives ad gangen.



For teenagere kan det dog i nogle tilfælde (fx udeboende, på efterskole mv.) og af hensyn til adhærence være mere hensigtsmæssigt at anvende en behandling, der gives månedligt fremfor ugentligt.

Anbefalinger for IVIG

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.

IVIG kan overvejes fremfor SCIG i følgende situationer:

- forventning om kort behandlingsvarighed
- behov for meget høje doser immunglobulin, der er vanskelige at administrere subkutant
- hud- og subkutane problemer, hvor SCIG ikke kan anvendes
- problemer eller utryghed ved selvinjektion (fx hos skrøbelige patienter).

5.5 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.

6. Øvrige forhold

6.1 Kriterier for opstart af behandling

Diagnoser med indikation for immunglobulinbehandling omfatter:

- medfødte B-lymfocytdefekter (fx Brutons agammaglobulinæmi)
- almindelig variabel immundefekt (CVID)
- IgG-subklassedefekt og uklassificerbar hypogammaglobulinæmi
- andre primære immundefekter associeret med hypogammaglobulinæmi (fx SCID, hyper-IgM-syndrom og Goods syndrom).

På baggrund af gennemgang af evidens og kliniske retningslinjer har fagudvalget defineret følgende kriterier for opstart af immunglobulin substitution:

- Patienten er vaccineret iht. nationale anbefalinger (årlig influenza- og adækvat pneumokok-vaccination).



- Målrettet antibiotikaproylakse bør være forsøgt hos patienter med recidiverende infektioner. Hos patienter med primær hypogammaglobulinæmi og bronkiektasier kan der være indikation for profylaktisk antibiotisk behandling.

Primære immundefekter med absolut indikation for IgG-substitution

Følgende PID-diagnoser medfører som udgangspunkt altid indikation for IgG-substitution:

- XLA/ARA
- SCID, hyper-IgM
- Goods syndrom
- CVID (oftest).

Primære immundefekter med relativ indikation for IgG-substitution

Følgende diagnoser medfører indikation for IgG-substitution, hvis et eller flere kriterier er opfyldt:

- Svær hypogammaglobulinæmi IgG < 2 g/L og øget infektionstendens
 - Et lavt IgG-niveau $\leq 1,5$ g/L (1,5-2,5 g/L) kan ved CVID i sig selv være en indikation for umiddelbar behandlingsstart
- Patienter med vedvarende hypogammaglobulinæmi (IgG < 4 g/L) og svære eller tilbagevendende verificerede bakterielle infektioner
- I særlige tilfælde af opportunistiske infektioner efter individuel vurdering
- I helt særlige tilfælde patienter med specifik antistofmangel med normale total immunoglobulin niveauer og svære infektioner
- 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 infektioner¹.

Denne vurdering bør inddrage følgende:

- Er antibiotikaproylakse forsøgt?
- Immunoglobulinsubstitution medfører primært forbedret immunitet mod infektioner forårsaget af kapselbærende bakterier som pneumokokker.
- Vurdering af patientens totale immunitetskompetence ud over hypogammaglobulinæmi, fx samtidig anden immunsupprimerende behandling.

¹ Hos voksne typisk vurderet over 1 år (dvs. 4 infektioner på et år).



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

I visse tilfælde kan immunglobuliner være dysfunktionelle. I disse tilfælde er det totale IgG-niveau ikke et retvisende udtryk for den humorale immunfunktion, og immunglobulinsubstitution kan blive nødvendigt.

Baggrund

Danske retningslinjer

Ifølge de danske "Retningslinjer for diagnostik og behandling af primær immundefekt (2018)" [1] og CVID-behandling hos voksne patienter (2021) skal infektionstendensen og dermed behandlingsbehovet dokumenteres, før behandling med immunglobuliner kan igangsættes. Patienten skal føre infektionsdagbog, og der lægges hovedsageligt vægt på det samlede kliniske billede. Infektionstendensen dokumenteres ved et eller flere af nedenstående punkter:

- Mere end 4 antibiotikakrævende luftvejsinfektioner om året i mindst to år hos voksne.
- Bagvedliggende tegn på lungesygdom (bronkiektasi) forstærker behandlingsindikationen.
- I øvrigt efter individuel vurdering, herunder frekvens og type af særligt alvorlige infektioner.

For CVID fremgår det, at et meget lavt IgG-niveau i sig selv kan være en indikation for umiddelbar behandlingsopstart: $\text{IgG} \leq 1,5 \text{ g/L}$ ($1,5\text{-}2,5 \text{ g/L}$) ~ til meget svær hypogammaglobulinæmi.

Britiske guidelines

Denne guideline opdeler anbefalingerne efter, om IgG-niveau $< 2 \text{ g/L}$, $\text{IgG} < 4 \text{ g/L}$ og $\geq 4 \text{ g/L}$ med eller uden 'øget infektionsbyrde'. For patienter med $\text{IgG} \geq 4 \text{ g/L}$ opdeles anbefalingerne ift., om patienten har god eller dårlig vaccinerespons. Sidstnævnte inkluderer patienter med normale totale immunglobulinniveauer diagnosticeret som specifik antistofmangel.

Øget infektionsbyrde er defineret som:

- ≥ 4 verificerede antibiotikakrævende infektioner med kapselbærende bakterier (fx *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*) pr. år
- radiologisk påvist pneumoni
- påvist sepsis
- anden infektion, der kræver indlæggelse og IV-antibiotika.

Diagnoser med IgG-behandlingsindikation omfatter:



- CVID i henhold til gældende ESID*-kriterier, med tilbagevendende infektioner
- CVID i henhold til gældende ESID-kriterier, uden tilbagevendende infektioner, men med signifikant autoimmunitet eller inflammatorisk sygdom (fx †granulomatøs lymfocytisk interstitiel lungesygdom, GLILD)
- XLA (X-bundet agammaglobulinæmi)/autosomal recessiv agammaglobulinæmi (ARA)
- alvorlig kombineret immundefekt (SCID).
- hyper-IgM-syndromer
- Goods syndrom med lavt IgG-niveau og tilbagevendende infektioner.

**European Society for Immunodeficiencies.*

Anbefalingerne for start af IgG-substitution er følgende:

IgG < 2 g/L og øget infektionsbyrde:

- IgG kan startes uden forsøg med profylaktisk antibiotika.
- Det er usandsynligt, at vaccineresponstestning vil være nyttigt, og IgG bør overvejes, medmindre patienten har lavt IgG på grund af proteintab (hvor vaccineresponser kan bevares).

IgG < 4 g/L:

- **Ved dårlig vaccinerespons** bør IgG overvejes, medmindre patienten kun har få eller milde infektioner.
- **Ved bevaret vaccinerespons** bør IgG ikke påbegyndes rutinemæssigt, medmindre patienten har tilbagevendende og/eller 'øget infektionsbyrde' på trods af 6 måneders antibiotikaprofylakse og optimeret medicinsk behandling og/eller radiologisk bekræftet bronkiektasi.

IgG \geq 4 g/L:

- **Ved dårlig vaccinerespons** bør IgG ikke startes rutinemæssigt, medmindre patienten har tilbagevendende og/eller 'øget infektionsbyrde' på trods af 6 måneders antibiotikaprofylakse og optimeret medicinsk behandling (fx lunge-fysioterapi) og/eller radiologisk bekræftet bronkiektasi.
- **Ved bevaret vaccinerespons** og en lav infektionsbyrde er IgG ikke rutinemæssigt indiceret.

For patienter med andre immundefekter end ovennævnte fremgår, at de bør ikke rutinemæssigt starte IgG, medmindre IgG-niveauerne er lave, eller der er tegn på nedsat humoral respons. Disse sager bør diskuteres på et immunologi-tværfagligt teammøde, før der træffes en beslutning om at starte IgRT.

Der blev ikke fundet evidens, som kunne understøtte en udarbejdelse af kriterier for opstart af behandlingen. Anbefalingerne er derfor konsensusbaserede og udarbejdet på baggrund af det udførte Delphi-studie.



Tysk guideline [Hanitsch 2020] [10]

Denne guideline inddeler de primære immundefekter med antistofmangel i kategorier efter, om der er evidens for effekt af behandling med immunglobulinsubstitution.

Anbefalingerne er baseret på evidensgennemgang og konsensusprocedure omfattende bl.a. nominelle gruppeprocesser. Flere af anbefalingerne er alene konsensusbaserede.

Indikation for immunglobulinsubstitution anbefales som minimum baseret på:

- øget infektionstendens (ikke nærmere specificeret), samt
- specifik antistofrespons ved vaccination vurderet ved erfarne immunologer. Alternativt kan hos ikke-vaccinerede individer anvendes måling af antistoffer over for patogener dokumenteret hos patienten (fx *Haemophilus influenzae*).

Ved agammaglobulinæmi og/eller svært syge patienter kan vurdering af vaccinerespons undlades for ikke at forsinke opstart af immunglobulinsubstitution.

Evidens for effekt af immunglobulinsubstitution

Opstart anbefales til følgende:

- agammaglobulinæmi (IgG < 2 g/L og mangel på B-celler (< 2 % B-celler)).

Hypogammaglobulinæmi (IgG-niveau ikke specificeret) med dårlig vaccinerespons:

- hyper-IgM-syndrom
- CVID iht. gældende ESID-kriterier.

Immunglobulinsubstitution kan overvejes til patienter med hypogammaglobulinæmi med dårlig eller fraværende specifik IgG-produktion og uden øget infektionstendens ved immuncytopeni eller andre ikke-infektiose manifestationer, som kræver immunsupprimerende behandling ("strong expert consensus").

Sandsynlig effekt af immunglobulinsubstitution

Der foreslås opstart af behandling til følgende:

Hypogammaglobulinæmi med normal vaccinerespons og øget infektionstendens:

- Uklassificeret antistofmangel eller idiopatisk hypogammaglobulinæmi. Beslutning om opstart bør baseres på graden af IgG-mangel og sværhedsgraden af infektioner.

Specifik antistofmangel (SAD) (profylaktisk antibiotika anbefales i 1. linjebehandling):

Immunglobulinsubstitution anbefales til patienter med:

- meget svære og/eller hyppige infektioner
- dårlig vaccinerespons på ukonjugeret polysakkarid pneumokok-vaccine (≤ 2 pneumokok-serogrupper med koncentration $> 1,3 \mu\text{g/mL}$)
- svære bivirkninger *eller* manglende klinisk bedring på antibiotikaproylakse.



Mulig effekt af immunglobulinsubstitution

Opstart af behandling kan overvejes ved:

- isoleret eller kombineret IgG 1-3 subklasse-defekt, hvis vedvarende øget infektionstendens trods antibiotikaproylakse.

For transient hypogammaglobulinæmi hos børn angives utilstrækkelige data for at udarbejde evidensbaserede anbefalinger.

6.2 Monitorering af behandling

Behandlingsmålet er at reducere hyppigheden af infektioner til niveau for raske jævnaldrende samt forbygge organskader, herunder hindre progredierende lungesygdom. Det er variabelt, hvilket IgG-niveau der skal til for at opnå infektionskontrol. Ifølge produktresuméer for Hizentra, Privigen og HyQvia bør doseringen føre til et IgG-dalniveau (målt inden den næste dosis) på mindst 6 g/L eller indenfor det normale referenceområde for alderen [4–6].

Tabel 6-1. Danske [referenceintervaller](#) for IgG

Alder	Serumværdier
0-14 dage:	3,2-14,1 g/L
14 dage - 1 år:	1,1-7,0 g/L
1-4 år:	3,2-11,5 g/L
4-10 år:	5,4-13,6 g/L
10-18 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

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

Serum IgG målt som dalværdi ved to forskellige tidspunkter med et interval på mindst 3 uger med mindst én prøve taget, når patienten ikke har en aktiv infektion.

Vurdering af patientens infektionshistorik omfatter:

- antal dokumenterede infektioner de seneste 12 måneder
- infektionstype (organ, mikroorganisme)
- sværhedsgrad (indlæggelseskrævende, livstruende, sepsis mv.).



Samme parametre og 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).

Effekt og bivirkninger bør vurderes ca. 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 over 6 g/l. IgG-dalniveauerne bør måles og vurderes i forening med patientens kliniske respons.

Hvis patienten fortsat oplever alvorlige infektioner (bakterielle eller særlige opportunistiske infektioner efter individuel vurdering), overvejes justering af dosis og/eller behandlingsintervallet. Hos voksne tilstræbes en IgG-dalværdi mellem 6 og 8 g/L. Hos børn kan der erfaringsmæssigt være behov for et højere IgG-niveau med dalværdier mellem 8 og 10 g/L. Der er ikke evidens for værdier over 10 g/L.

Dosisreduktion kan forsøges hos patienter, der ligger højt i dette interval og har været fri for bakterielle infektioner de sidste 6-12 måneder. Evaluering af dosisreduktion foretages efter 6-12 måneder. Hvis frekvensen af infektioner er steget ift. tidligere periode, gås tilbage til den oprindelige dosis.

Baggrund

Systematiske reviews

Lee et al. 2020 er en meta-regressionsanalyse, der undersøger sammenhængen mellem IVIG dalværdi og infektionsrate. Der indgår 28 observationelle studier med i alt 1.218 patienter med PID, heraf fem studier, som udelukkende inkluderer børn og unge. Hyppigst CVID (66 %) og XLA (19 %). Data for disse studier er rapporteret for perioden 2001-2018. Den gennemsnitlige IVIG-dosis i studierne varierede mellem 387 og 560 mg/kg hver 3.-4. uge, og de gennemsnitlige dalværdier varierede fra 660 til 1.280 mg/dL. Meta-regressionsanalysen viste, at hver dosisøgning på 100 mg/kg øgede dalværdien signifikant med 73 mg/dL. Hver gang dalværdien steg med 100 mg/dL, blev infektionsraten signifikant reduceret med 13 % i intervallet for dalværdi på 660-960 mg/dL. Øgning af dalværdi medførte derimod ikke ændringer i bivirkninger. Forfatterne konkluderer på denne baggrund, at optitrering til IgG-dalværdi op til 960 mg/dL potentielt kan reducere infektionsraten, mens øgning herover medfører mindre additiv effekt. De absolutte tal er ikke angivet i artiklen og forekomsten af alvorlige bakterielle infektioner for få til, at der kunne udføres statistiske analyser herpå [Lee 2020] [6].

Shrestha et al. 2019 er en meta-regressionsanalyse, der undersøger sammenhængen IVIG dalværdi og infektionsrate, men denne analyse inkluderer også SCIG. I alt indgik 24 observationelle studier med patienter med PID (hyppigst CVID > 80 % og dernæst XLA).

11 studier sammenligner IVIG og SCIG, og sammenligningen af opnåede dalværdier synes umiddelbart at favorisere ugentlig SCIG med en forskel på 73,4 mg/dL, men denne er



ikke statistisk signifikant, og der er moderat heterogenitet (31,67; 119,19, I²= 45 %, p=0,05).

For ugentlig administreret SCIG ses en lineær trend med reduktion i infektionsraten for hver gang dalværdien øges med 100 mg/dl (0,03). Den samme trend blev ikke set for månedligt administreret IVIG (p=0,67). Forfatterne konkluderer på den baggrund, at SCIG medfører højere dalværdier end IVIG, og kun øgning af SCIG-dalværdier var forbundet med en lavere infektionsrate [Shrestha 2019].

Danske retningslinjer

Ifølge ”Retningslinjer for diagnostik og behandling af primær immundefekt” er målet at øge serum IgG til over 8 g/L. Totalt IgG-niveau kan ikke anvendes til monitorering af patienter med IgG-subklassedefekt [1].

Britiske guidelines

Alle patienter, der starter med IgG, bør doseres i henhold til ideel kropsvægt med en kumulativ dosis på 400-500 mg/kg hver måned.

Denne anbefaling blev baseret på et enkelt studie med 18 voksne patienter, hvor man sammenlignede i.v.-dosering efter patientens faktiske vægt, justerede vægt eller ideelvægt og fandt, at der var stærkest korrelation mellem dosis og serum IgG ved dosering efter ideal kropsvægt [Anderson 2015].

For hovedparten af patienterne er den optimale måldosis IgG ≥ 8 g/L (dalværdi for IV, tilfældig for SC) for at undgå tilbagevendende infektion. Denne værdi er baseret på et RCT af to doser [19]. Andre mindre studier fandt, at 5-6 g/L reducerede infektion (Favre 2005, Liese 1992, Remvig 1991, Roifman 1987).

Ved fortsat høj infektionsbyrde skal optimering af anden terapi (fx antibiotikaproylakse og fysioterapi) forsøges, før dosis af IgG øges. Dosisøgning af IgG forsøges i 6-12 måneder. Hvis dette ikke medfører en målelig reduktion i infektionsbyrde, reduceres dosis igen til udgangspunktet.

I visse tilfælde (*XLA, antibody deficiency with end organ damage/persistent infections*) kan det være nødvendigt at opretholde et IgG-niveau ≥ 10 g/L for at minimere infektion eller progressiv *end organ damage*.

Dosis skal justeres ift. infektionsbyrde og/eller progression af organsygdom.

Dosisreduktion skal overvejes, hvis patienten er stabil og infektionsfri. Hos børn skal dosis fortsat være vægtbaseret.

Opfølgning anbefales hver 6. måned: IgG-niveau, infektioner, indlæggelser og antibiotikaforbrug.



Tysk guideline [Hanitsch 2020] [10]

For SCIG anbefales dosis på 0,4-0,6 g/kg/måned. For IVIG anbefales samme dosis og en IgG-dalværdi $\geq 4,5$ g/L. Behandlingen bør justeres pba. patientens kliniske respons (fx infektionshyppighed).

Nogle patienter kan have behov for at opretholde IgG-dalværdi > 10 g/L for at opnå tilstrækkelig respons. Den individuelle dosis og IgG-dalværdi afhænger i høj grad af komorbiditeter (fx bronkiektasier) og den tilgrundliggende årsag til immunglobulinsubstitution-behandling.

Hos patienter med symptomatiske bronkiektasier kan tillæg af profylaktisk antibiotika overvejes.

For overvægtige patienter anbefales dosis ved opstart af behandling udregnet pba. idealvægt/justeret vægt (hvis faktiske vægt er > 30 % af ideal BMI) og efterfølgende dosisjustering efter IgG-dalværdi (IV) eller steady state-niveau (SCIG) samt kliniske symptomer. Der anbefales hyppige målinger af IgG-niveau i starten af behandling ved skift mellem præparater, fx IVIG til SCIG.

Patienter, der oplever tilbagevendende infektioner trods immunglobulinsubstitution, anbefales stærkt mikrobiologisk udredning og målrettet behandling af infektion.

Hos patienter med agammaglobulinæmi eller CVID med vedvarende øget tendens til bakterielle infektioner trods justering af IgG-dalværdi kan antibiotikaproylakse overvejes. Patienter med antistofmangel og samtidig T-celle-dysfunktion (fx ved hyper-IgM-syndrom) har øget risiko for opportunistiske infektioner. Profylaktisk behandling med trimethoprim/sulfamethoxazole anbefales dagligt eller 3 gange ugentlig ved CD4-tal $< 200/\mu\text{l}$ eller < 15 % lymfocytter.

I det første år af behandlingen anbefales monitorering af IgG-niveau hver 3. måned, herefter hvis patienten er stabil mindst 2 gange årligt.

6.3 Kriterier for seponering

Patienter med PID-diagnoserne CVID, XLA/ARA, SCID, hyper-IgM og Goods syndrom skal som udgangspunkt ikke have seponeret deres behandling med IgG.

Hos børn med hypogammaglobulinæmi, hvor der ikke er en kendt genetisk variant, kan pausering overvejes efter en behandlingsperiode på minimum 1-2 år

Hos voksne, hvor der er usikkerhed om diagnosen, og som i øvrigt er klinisk stabile, bør pausering af behandlingen med henblik på seponering overvejes, hvis patienten ikke oplever gentagne og/eller alvorlige bakterielle infektioner. Pausering af behandlingen kan især overvejes i sommerhalvåret.



Baggrund

Britisk guideline

Kriterier for seponering er baseret på en konsensusundersøgelse. Der var her konsensus om, at patienter med PID-diagnoserne CVID, XLA/ARA, SCID, hyper-IgM, Goods syndrom normalt ikke skal stoppe deres behandling med IgG.

Seponeringsforsøg skal overvejes hos patienter med usikker PID diagnosehistorik, som er klinisk stabile. Pausering af behandling kan medvirke til revurdering af det fortsatte behov for IgG-substitution samt eventuelt den initiale diagnose. Behandlingen seponeres endeligt, hvis seponeringsforsøget ikke medfører dokumenteret øget frekvens og alvorlighed af infektioner med anden komorbiditet taget i betragtning.

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

Mange patienter, som er opstartet med IVIG på sygehus, kan med fordel skifte til SCIG som vedligeholdelsesbehandling. Dette er oftest både til fordel for patienten og sygehusene, som derved kan frigive kapacitet, der ellers anvendes til IVIG.

Skift fra IVIG til IVIG

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

Skift fra SCIG til andet SCIG eller faciliteret SCIG

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 almindelige 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. Derfor vurderer fagudvalget, at der skal en betydelig besparelse til at opveje de ressourcer og ulemper, der vil være ved at skifte behandling.

Udbudsaftalerne indgås typisk for 4 år ad gangen, da der er særlige omstændigheder vedr. disse aftaler. Det betyder, at patienterne potentielt kan risikere at skulle skifte til et billigere præparat hvert 4. år.

Børn og unge

Hos mindre børn (< 12 år) er skift fra almindelig SCIG til faciliteret SCIG ikke hensigtsmæssigt, da der skal administreres en forholdsvis stor volumen.

For børn og unge (< 16 år) vil det give stor usikkerhed i behandlingsforløb for familien at skulle skifte præparat. Skift uden lægefaglig grund bør derfor som udgangspunkt undgås hos børn og unge (< 16 år). Hos de teenagere, som selv administrerer deres lægemiddel (fx udeboende, på efterskole mv.), skal man være opmærksom på adhærence ved skift fra månedlig til ugentlig behandling.

Baggrund

Et britisk studie fra 2018 har undersøgt resultatet af skift mellem IgG som følge af forsyningsproblemer med visse præparater i UK. I alt blev der rapporteret 802 tilfælde af skift, hvor 12 tilfælde (1,5 %) medførte reaktioner fra patienten. Ingen krævede indlæggelse. Fem oplevede lokale reaktioner (rødme, mild kløe) og blev behandlet med antihistamin og fortsatte behandlingen med fortsat milde symptomer. Syv oplevede systemiske reaktioner efter skift (4 skift fra s.c. til s.c. og 3 skift fra i.v. til i.v.) – typisk smerter/hovedpine, og blev skiftet til et andet produkt. En patient blev behandlet med oral steroid og en fik smertestillende (rygsmerter 1 time efter skift til andet IV-produkt) [Bethune 2019] [20].

Britisk guideline (rek. 42-44)

Den Britiske guideline indeholder anbefalinger for skift (rekommandation 42-44), som er baseret på en undersøgelse af konsensus blandt relevante klinikere. Der var konsensus om, at patienterne i veletableret behandling med IgG ikke skal skifte produkt, medmindre der er en klinisk grund, eller der er forsyningsvanskeligheder.

Der var også konsensus om, at skift af IVIG altid skal foregå på sygehus, men ikke om det også er nødvendigt ved skift mellem SCIG. Et argument var, at der ikke er evidens for, at skift medfører bivirkninger og hjemmeskift af SCIG derfor anses for sikkert.



7. Referencer

1. Retningslinier for diagnostik og behandling af primær immundefekt.
2. Larsen CS, Katzenstein TL. [Diagnosis and treatment of primary antibody deficiency syndromes]. *Ugeskr Laeger*. 2018;180(9).
3. Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood*. 2012;119(7):1650–7.
4. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, Chinen J, Chinn IK, Dorsey M, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017;139(3):S1–46.
5. Anderson-Smits C, Park M, Bell J, Mitchell S, Hartley L, Hawe E. Subcutaneous immunoglobulin use in immunoglobulin-naïve patients with primary immunodeficiency: A systematic review. Bd. 14, *Immunotherapy*. Newlands Press Ltd; 2022. s. 373–87.
6. Lee JL, Mohamed Shah N, Makmor-Bakry M, Islahudin FH, Alias H, Noh LM, et al. A Systematic Review and Meta-regression Analysis on the Impact of Increasing IgG Trough Level on Infection Rates in Primary Immunodeficiency Patients on Intravenous IgG Therapy. *J Clin Immunol*. 2020;40(5):682–98.
7. Shrestha P, Karmacharya P, Wang Z, Donato A, Joshi AY. Impact of IVIG vs. SCIG on IgG trough level and infection incidence in primary immunodeficiency diseases: A systematic review and meta-analysis of clinical studies. *World Allergy Organization Journal*. 2019;12(10).
8. Jones GL, Vogt KS, Chambers D, Clowes M, Shrimpton A. What is the burden of immunoglobulin replacement therapy in adult patients with primary immunodeficiencies? A systematic review. Bd. 9, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2018.
9. Duncan J, Forel D, Gaget V, Vandepier M, Tivay D, Wendy D. Review of Immunoglobulin (Ig) for Primary Immunodeficiency Diseases (PID) with Antibody Deficiency. 2020; Tilgængelig fra: <http://www.msac.gov.au/http://www.ag.gov.au/.http://www.msac.gov.au/>
10. Hanitsch L, Baumann U, Boztug K, Burkhard-Meier U, Fasshauer M, Habermehl P, et al. Treatment and management of primary antibody deficiency: German interdisciplinary evidence-based consensus guideline. *Eur J Immunol*. 2020;50(10):1432–46.
11. Epland K, Suez D, Paris K. A clinician’s guide for administration of high-concentration and facilitated subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in patients with primary immunodeficiency diseases. Bd. 18, *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*. BioMed Central Ltd; 2022.



12. Grigoriadou S, Clubbe R, Garcez T, Huissoon A, Grosse-Kreul D, Jolles S, et al. British Society for Immunology and United Kingdom Primary Immunodeficiency Network (UKPIN) consensus guideline for the management of immunoglobulin replacement therapy. *Clin Exp Immunol*. 2022;210(1):1–13.
13. Primary immunodeficiency diseases (PID) with antibody deficiency.
14. Common Variable Immunodeficiency (CVID).
15. Smits BM, Kleine Budde I, de Vries E, ten Berge IJM, Bredius RGM, van Deuren M, et al. Immunoglobulin Replacement Therapy Versus Antibiotic Prophylaxis as Treatment for Incomplete Primary Antibody Deficiency. *J Clin Immunol*. 2021;41(2):382–92.
16. Desai S, Chouksey A, Poll J, Berger M. A pilot study of equal doses of 10% IGIV given intravenously or subcutaneously. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:854–6.
17. 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. 2000.
18. Aghamohammadi A, Tavassoli M, Abolhassani H, Nima Parvaneh ;, Moazzami K, Allahverdi ; Abdolreza, et al. Infectious and Non-Infectious Complications among Undiagnosed Patients with Common Variable Immunodeficiency [internet]. Bd. 19, *Iranian Journal of Pediatrics*. 2009. Tilgængelig fra: www.SID.ir
19. Eijkhout HW, van der Meer JWM, Kallenberg CGM, Weening RS, van Dissel JT, Sanders LAM, et al. The Effect of Two Different Dosages of Intravenous Immunoglobulin on the Incidence of Recurrent Infections in Patients with Primary Hypogammaglobulinemia. *Ann Intern Med*. 2001;135(3):165.
20. Bethune C, Herriot R. Switching immunoglobulin products, what are the implications? Result of 2018 census of immunology centres. Bd. 19, *Clinical Medicine*. 2019.



8. Sammensætning af fagudvalg

Medicinerådets fagudvalg vedrørende immunglobulinsubstitution

Formand

Jannik Helweg-Larsen
Overlæge

Indstillet af

Region Hovedstaden som formand og udpeget som medlem af Region Hovedstaden og Dansk Selskab for Infektionsmedicin

Medlemmer

Kasper Røikjær Jensen
Afdelingslæge

Region Nordjylland

Mette Martinez Stærkind
Afdelingslæge

Region Nordjylland

Trine Hyrup Mogensen
Overlæge

Region Midtjylland

Peter Asdahl
Afdelingslæge

Region Midtjylland

Maja Hinge
Specialeansvarlig overlæge

Region Syddanmark

Anne Øvrehus
Cheflæge

Region Syddanmark

Christian Bjørn Poulsen (næstformand)
Overlæge

Region Sjælland

Lene Surland Knudsen
Overlæge

Region Sjælland

Henrik Sengeløv
Professor, overlæge

Region Hovedstaden

Susanne Weng Rømer
Farmaceut

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Kristian Karstoft
Overlæge

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Mette Holm
Overlæge, klinisk lektor

Dansk Pædiatrisk Selskab

Birgitte Smith
Overlæge

Dansk Pædiatrisk Selskab



Medicinrådets fagudvalg vedrørende immunglobulinsubstitution

Lisbeth Egeskov
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter

Anja Pihl
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet
Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø
+45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk



9. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	24. januar 2024	Godkendt af Medicinrådet.



10. Bilag

Bilag 1: Søgestreng

Dato for søgningerne: 14.8.2023

Guidelines og systematiske oversigter

OVID platform: Embase <1974 to 2023 August 11> Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to August 11, 2023>

#	Query	Hits
1	Immunoglobulins/	183157
2	Injections, Subcutaneous/ or Infusions, Subcutaneous/	128480
3	1 and 2	899
4	Immunoglobulins, Intravenous/ or Immunoglobulins/tu or Immunoglobulin G/tu	161060
5	(IVIG* or SCIG* or IV-IG* or SC-IG*).ti,ab.	33802
6	((intravenous or IV or subcutaneous or SC) adj3 (ig or immunoglobulin\$)).ti,ab,kf.	50239
7	((immunoglobulin* or IG or IgG) adj3 (substitution or supplementation or replacement)) or immunoglobulin therapy).ti,ab.	9539
8	fSCIG.ti,ab.	108
9	(Kiovig* or Octagam* or Privigen* or Hizentra* or Cutaquig* or HyQvia*).ti,ab.	820
10	or/3-9	191596
11	exp Primary Immunodeficiency Diseases/	348893
12	Common Variable Immunodeficiency/	8597
13	(PID? or CVID).ti,ab,kw.	23610
14	((primary or congenital or inborn) adj5 (immune deficienc* or immunodeficienc*).ti,ab,kw.	24554
15	((primary or congenital or inborn) adj5 (antibody or antibodies or IG? or immunoglobulin) adj2 deficienc*).ti,ab,kw.	1993



#	Query	Hits
16	((primary or congenital or inborn) adj5 (agammaglobulin?emia or hypogammaglobulin?emia)).ti,ab,kw.	1447
17	(common variable immunodeficiency or common variable immune deficiency).ti,ab,kw.	8609
18	or/11-17	376273
19	(Practice Guideline or Guideline).pt. or Guideline as topic/	37835
20	(guidance or guideline*).ti,ab,kw.	1564369
21	Consensus/ or consensus.ti. or (consensus adj3 statement).ab.	168914
22	(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.	695565
23	(systematic adj (review\$1 or overview\$1)).ab. and review.pt.	220366
24	systematic review.pt. or Systematic Reviews as Topic/	278044
25	Meta-Analysis.pt. or Meta-Analysis as Topic/	246792
26	Network Meta-Analysis/	12670
27	(hand-search* or ((manual* or systematic*) adj2 search*)).ab.	169705
28	(search* adj3 (pubmed or medline) adj4 (embase or cochrane library or central or "web of science" or scopus or psychinfo or psycinfo)).ti,ab.	132744
29	("cochrane database of systematic reviews" or "jbi database of systematic reviews and implementation reports").jn.	36175
30	or/19-29	2551041
31	10 and 18 and 30	930
32	31 use medall	131
33	*immunoglobulin/dt, iv, sc or *human immunoglobulin/dt, iv, sc or *immunoglobulin g/dt, iv, sc	14053
34	(*immunoglobulin/ or *human immunoglobulin/ or *immunoglobulin g/) and (intravenous drug administration/ or subcutaneous drug administration/ or substitution therapy/)	6788
35	(IVIG* or SCIG* or IV-IG* or SC-IG*).ti,ab.	33802



#	Query	Hits
36	((intravenous or IV or subcutaneous or SC) adj3 (ig or immunoglobulin\$)).ti,ab.	49122
37	((immunoglobulin* or IG or IgG) adj3 (substitution or supplementation or replacement)) or immunoglobulin therapy).ti,ab.	9539
38	fSCIG.ti,ab.	108
39	(Kiovig* or Octagam* or Privigen* or Hizentra* or Cutaquig* or HyQvia*).ti,ab.	820
40	or/33-39	74331
41	exp combined immunodeficiency/	183628
42	common variable immunodeficiency/	8597
43	(PID? or CVID).ti,ab,kw.	23610
44	*immune deficiency/	28489
45	immunoglobulin deficiency/	10112
46	humoral immune deficiency/	5744
47	agammaglobulinemia/	9145
48	immunoglobulin G deficiency/	1211
49	(primary or congenital or inborn).ti,ab,kw.	5129142
50	(or/44-48) and 49	12871
51	((primary or congenital or inborn) adj5 (immune deficienc* or immunodeficienc*).ti,ab,kw.	24554
52	((primary or congenital or inborn) adj5 (antibody or antibodies or IG? or immunoglobulin) adj2 deficienc*).ti,ab,kw.	1993
53	((primary or congenital or inborn) adj5 (agammaglobulin?emia or hypogammaglobulin?emia)).ti,ab,kw.	1447
54	(common variable immunodeficiency or common variable immune deficiency).ti,ab,kw.	8609
55	41 or 42 or 43 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54	225073
56	practice guideline/	582983



#	Query	Hits
57	(guidance or guideline*).ti,ab,kw.	1564369
58	consensus/ or consensus.ti. or (consensus adj3 statement).ab.	168914
59	(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.	695565
60	(systematic adj (review\$1 or overview\$1)).ab. and review.pt.	220366
61	systematic review/ or meta-analysis/ or network meta-analysis/	871303
62	(hand-search* or ((manual* or systematic*) adj2 search*)).ab.	169705
63	(search* adj3 (pubmed or medline) adj5 (embase or cochrane library or central or "web of science" or scopus or psychinfo or psycinfo)).ti,ab.	135094
64	("cochrane database of systematic reviews" or "jbi database of systematic reviews and implementation reports").jn.	36175
65	or/56-64	2877072
66	40 and 55 and 65	463
67	conference abstract.pt.	4847424
68	66 not 67	310
69	68 use oemez d	195
70	32 or 69	326
71	limit 70 to yr="2017-current"	128
72	limit 71 to (english or danish or norwegian or swedish)	119



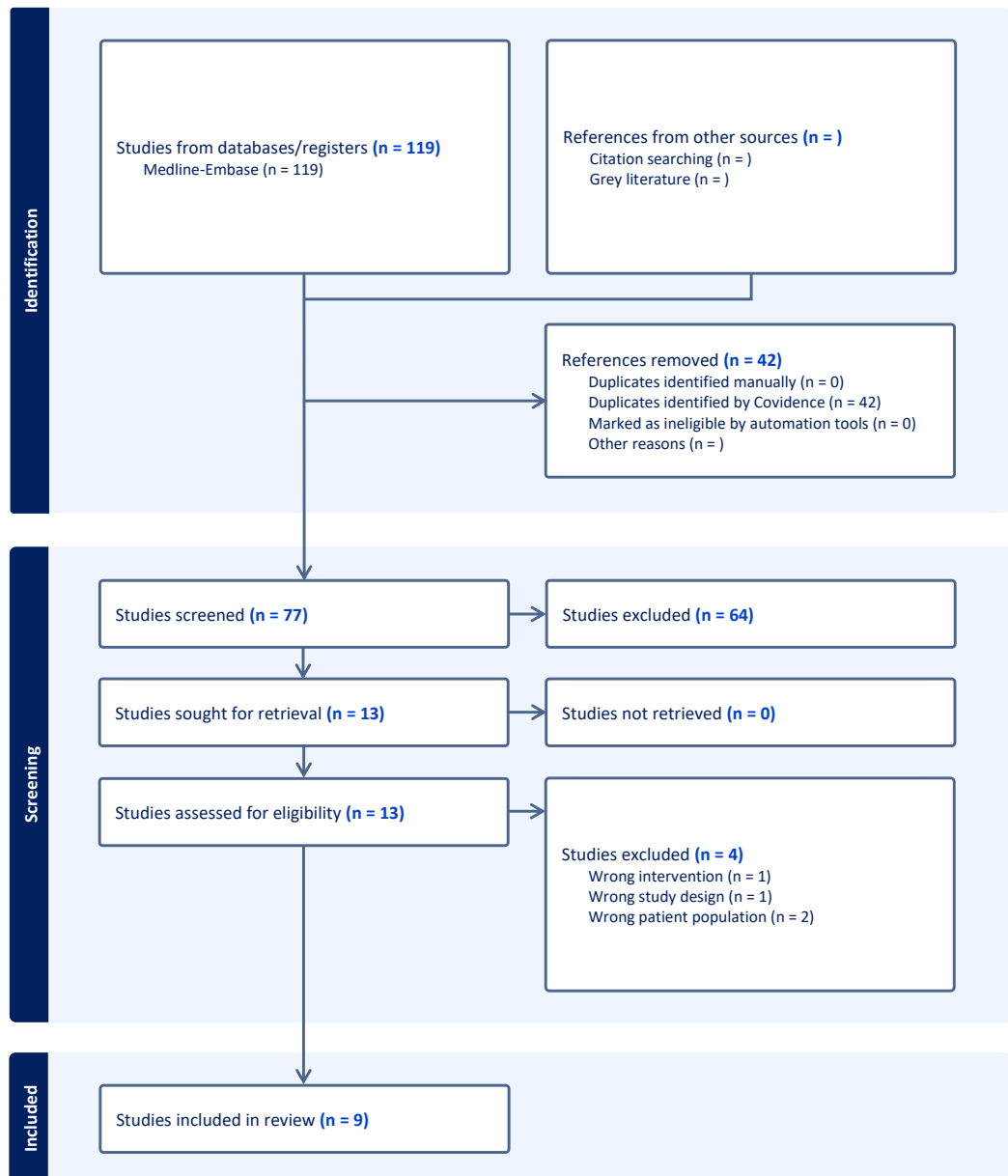
Cochrane Database of Systematic Reviews, Wiley platform

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Primary Immunodeficiency Diseases] explode all trees	200
#2	MeSH descriptor: [Common Variable Immunodeficiency] explode all trees	31
#3	(PID or PIDD or CVID):ti,ab	749
#4	((primary or congenital or inborn) near/4 (immune next efficienc* or immunodeficienc*)):ti,ab	390
#5	((primary or congenital or inborn) near/4 (antibody or antibodies or IG? or immunoglobulin) near/1 deficienc*):ti,ab	30
#6	((primary or congenital or inborn) near/4 (agammaglobulin?emia or hypogammaglobulin?emia)):ti,ab	10
#7	(common next variable next immunodeficiency or common next variable next immune next deficiency):ti,ab	49
#8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	1316
#9	Immunoglobulin*	16943
#10	(IVIG* or SCIG* or IV-IG* or SC-IG*):ti,ab	1693
#11	((intravenous or IV or subcutaneous or SC) near/2 (ig or immunoglobulin*)):ti,ab	1888
#12	((immunoglobulin* or IG or IgG) near/2 (substitution or supplementation or replacement)) or immunoglobulin next therapy):ti,ab	284
#13	fSCIG:ti,ab	9
#14	(Kiovig* or Octagam* or Privigen* or Hizentra* or Cutaquig* or HyQvia*):ti,ab	138
#15	#9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14	17264
#16	#8 and #15 in Cochrane Reviews	0



Bilag 2: Prismadiagrammer

Diagrammet viser screening efter systematiske reviews og kliniske retningslinjer. Via de sekundære kilder blev der identificeret tre RCT'er, der adresserer Medicinrådets kliniske spørgsmål (ikke vist i diagrammet).



13th December 2023

Included studies ongoing (n = 0)
Studies awaiting classification (n = 0)



Bilag 3: Systematiske oversigtsartikler

En systematisk litteratursøgning 5 år tilbage (1.1.2017 - 15.8.2023) efter guidelines og systematiske oversigtsartikler resulterede i 119 hits, heraf 42 dubletter. 77 referencer blev screenet på titel/abstrakt-niveau. 13 blev udtaget til fuldttekstscrening, heriblandt var 4 systematiske oversigtsartikler.

Ingen af de systematiske reviews inkluderer randomiserede studier, og ingen sammenligner effekten prospektivt med en ubehandlet kontrolgruppe, og tillader dermed ikke konklusioner om effekt på infektioner eller livskvalitet.

Duncan 2020

Et systematisk review udarbejdet af ASERNIP-S of the Royal Australasian College of Surgeons på anmodning af Australian Government Department of Health, vedr. immunglobulinsubstitutionsbehandling ved primære immundefekter med antistofmangel. Reviewet var til støtte for Medical Services Advisory committee (MSAC) i dens rådgivning af Jurisdictional Blood Committee (JBS), der er ansvarlig for retslige forhold ift. den nationale blodforsyning i Australien.

Reviewet udgør en af de nyere evidensgennemgange, Medicinrådet har fundet i sin søgning.

Den systematiske litteratursøgning blev udført i november 2019 i 2 databaser. Studier blev vurderet relevante, hvis de var RCT'er, komparative studier eller singlearm-studier (case series). I studierne indgik patienter med PID med antistofmangel, der blev behandlet med IVIG og/eller SCIG vs. ingen immunoglobulin.

Det kliniske spørgsmål: Hvad er den relative effekt og sikkerhed ved immunglobulinbehandling (IVIG og SCIG) ved PID med antistofmangel?

I alt blev 4 non-randomiserede retrospektive komparative studier (Aghamohammadi et al., 2009b, Cunningham-Rundles 1989, Gardulf et al., 1993, Waniewski et al., 1994) og 17 singlearm CVID-studier (Aghamohammadi et al., 2003, Aghamohammadi et al., 2008, Alkan et al., 2017, Baris et al., 2011, Bayrakci et al., 2005, Busse et al., 2002, de Gracia et al., 2004, Martinez Garcia et al., 2001, Pourpak et al., 2006, Quinti et al., 2008, Quinti et al., 2007, Salehzadeh et al., 2010, Singh et al., 1994, Aghamohammadi et al., 2004, Berger et al., 2007, Bichuetti-Silva et al., 2014, Dashti- Khavidaki et al., 2009) inkluderet som primær litteratur.

Et af de komparative studier (Aghamohammadi et al., 2009b, n=47) sammenlignede retrospektivt patienter på IVIG 400-600 mg/kg/3.-4. uge med patienter uden Ig-behandling pga. forsinket diagnose. I studiet fandt man IVIG associeret med lavere infektionsrate, hospitalsindlæggelser, bronkiektasier og mortalitet. De øvrige 3 komparative studier (Cunningham-Rundles 1989, Gardulf et al., 1993, Waniewski et al., 1994) sammenlignede i begrænset omfang patienter på IMIG-behandling forud for studiestart med patienter uden behandling inden studiestart. Denne sammenligning var ikke det primære formål i studierne og var baseret på data opgjort ved baseline. Det primære formål var at undersøge før- og efter-effekt af SCIG-behandling.



De 17 singlearm-studier inkluderede i alt 1.010 patienter med CVID og sammenholdt effekt før og efter behandling med opfølgningstid fra 6 måneder til 11 år. Median alder på patienterne varierede på tværs af studier og lå mellem 1,8 til 45 år (Syv studier < 18 år, 5 studier > 18 år. I studierne anvendtes doser på 200-800 mg/kg IVIG hver 3.-4. uge, de fleste studier med doser på 300-500 mg/kg hver 3.-4. uge. Data viste forbedret infektionsrate, IgG-niveauer og indlæggelsesrate efter immunoglobulinbehandling vs. før behandling. 15 singlearm-studier rapporterede data for uønskede hændelser. De fleste uønskede hændelser var milde og forbigående og forekom hos 14-67 % af patienterne (kulderystelser, feber, kvalme, hovedpine, muskelsmerter, mild angst, ondt i halsen, fatigue og hypotension). Moderate uønskede hændelser (udslæt, hovedpine, mavesmerter, ledsmerter, trykken for brystet, opkast, hvæsen og let dyspnø) forekom hos 6,7-24 % og ophørte ved reduktion i infusionshastighed eller infusionsstop. Uønskede hændelser i svær grad (svær grad af trykken for brystet, hvæsen/vejrtrækningsbesvær, hovedpine, svimmelhed, kvælningss fornemmelse, trykken for brystet, kollaps samt persisterende moderate uønskede hændelser) var sjældne og forekom hos 0-5 % af patienterne. Disse krævede behandling med adrenalin, behandlingsophør eller skift til SCIG.

Herudover indgik supplerende litteratur mhp. at undersøge, om der var forskel i effekt og sikkerhed på immunoglobulin givet ad forskellige administrationsveje, når sammenlignet indbyrdes, hvilket faldt uden for reviewets scope. Supplerende litteratur omfattede 5 systematiske reviews af observationelle studier (Abolhassani et al., 2012, Jones et al., 2018, Lingman-Framme and Fasth, 2013, Shabaninejad et al., 2016, Shrestha et al., 2019b) og 3 RCT'er (2 med IMIG vs. IVIG (Garbett 1989, Nolte 1979) og 1 med IVIG vs. SCIG (Chapel 2000)). Evidensen fra én RCT og de systematiske reviews viste, at SCIG var non-inferior til IVIG, associeret med højere rater af uønskede hændelser sv.t. infusionssted og lavere rate af systemiske uønskede hændelser.

Lee 2020

Systematisk review, der inkluderer 28 observationelle studier med i alt 1.218 patienter med PID: Sammenhæng mellem IVIG-dalværdi og infektionsrate analyseres med meta-regression. Gennemsnitlig IVIG-dosis 387-560 mg/kg hver 3.-4. uge resulterede i gennemsnitlige dalværdier mellem 660 og 1.280 mg/dL. Dosisøgning på 100 mg/kg medførte en øgning i dalværdi på 73 mg/dL. Stigning i dalværdi på 100 mg/dL reducerede infektionsraten signifikant med 13 % i intervallet op til 960 mg/dL.

Jones 2018

Systematisk review, hvor formålet er at kortlægge behandlingsbyrden ved hhv. i.v.- og s.c.-behandling med IgG hos patienter ældre end 16 år. 17 observationelle studier blev identificeret, heraf 4 med i.v. og 13 med s.c. Studierne anvendte en række forskellige måleredskaber, som primært var designet til at måle tilfredshed med behandlingen og livskvalitet (fx SF-36). Grundet mangel på parallel kontrolgruppe var det ikke muligt at udelukke andre årsager til ændringerne end behandlingen. Samlet set rapporterede patienterne dog, at behandlingsbyrden var lille, og de var tilfredse med begge behandlingsmodaliteter. Patienterne synes dog at have større præference for s.c. hjemmebehandling.



Anderson-Smits 2022

Undersøger livskvalitet hos patienter med PID, som starter på SCIG. 16 observationelle studier var inkluderet, heraf 14 retrospektive kohortestudier. Der indgik fra 14 til ca. 15.000 patienter. 4 studier havde infektionsdata, men ingen af dem inkluderede en ubehandlet kontrolgruppe. Et studie sammenlignede retrospektivt alm. SCIG med faciliteret behandling og fandt infektionsrater på hhv. 0,88 og 0,6 infektioner pr. år. Tre studier rapporterede livskvalitet, igen uden kontrolgruppe.

Shrestha 2019

Systematisk review, der inkluderer 24 observationelle studier med patienter med PID, 11 studier sammenligner IVIG og SID. Sammenhæng mellem IVIG-dalværdi og infektionsrate analyseres med meta-regression. Opnåede dalværdier favoriserer ugentlig SCIG sammenlignet med IVIG. For SCIG ses en lineær trend med reduktion i infektionsraten, for hver gang dalværdien øges med 100 mg/dl. Denne trend blev ikke set for månedligt administreret IVIG.



Bilag 4: Vurdering af kliniske retningslinjer (AGREE II)

Reference	Samlet vurdering	Rigour-vurdering (domæne 3)	Rigour-vurdering (domæne 6)	Anvendes?
Grigoriadou 2022 (UKPIN)	Høj	78 %	92 %	Ja
Hanitsch 2020 (Tyskland)	Moderat	59 %	88 %	Ja
Perez et al. 2017	Lav	21 %	8 %	Nej*
Epland 2022	Moderat	35 %	100 %	Nej*
AU 2020 (lg Governance)	Moderat	42 %	50 %	Nej*
DK PID 2018	Lav	8 %	25 %	Nej*
DK CVID 2021	Lav	27 %	0 %	Nej*

*Score for retningslinjer, som ikke anvendes i resultaterne, er kun baseret på én persons vurdering.



Bilag 5: Vurdering af systematiske reviews (AMSTAR)

Non-randomised studies of interventions

Domain/reference	Duncan 2020 (Australien)
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?	Partial Yes
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?	Yes
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?	Yes
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?	Yes
6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?	No
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?	Yes
11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?	No meta-analysis conducted
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?	No meta-analysis conducted
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 meta-analysis conducted
16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?	Yes
Level of confidence in results of review	High



Domain/reference	Anderson-Smits (2022)
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?	Partial Yes
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?	Yes
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?	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?	Partial Yes
8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?	Partial 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?	No meta-analysis conducted
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?	No meta-analysis conducted
13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?	No
14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?	No
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 meta-analysis conducted
16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?	Yes
Level of confidence in results of review	Low

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk