

Bizonyítékokon alapuló útmutató: Intravénás immunglobulin használata neuromuscularis betegségekben

A Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology beszámolója

H.S. Patwa, MD
V. Chaudhry, MD
H. Katzberg, MD
A.D. Rae-Grant, MD
Y.T. So, MD, PhD

Levezési cím: American Academy of Neurology: guidelines@aan.com

KIVONAT

Célkitűzés: Vizsgálatunk célja az volt, hogy felmérjük az intravénás immunglobulin (IVIg) neuromuscularis betegségek kezelésére vonatkozó hatékonyságának evidenciáját.

Módszerek: Keresést futtattunk a MEDLINE, a Web of Science és az EMBASE adatbázisokban (1966–2009). A kiválasztott közleményeket az American Academy of Neurology terápiás evidenciaosztályozási sémája alapján értékeltük; az ajánlásokat az evidencia szintjei alapján készítettük el.

Eredmények és ajánlások: Az IVIg hatékonysága a plazmaferézisével egyenértékű, és javasolható a Guillain-Barré-szindróma (GBS) kezelésére felnőtteknél (A-szintű ajánlás). Az IVIg hatékony és javasolható krónikus gyulladásos demyelinizáló polyneuropathia hosszú távú kezelésére (A-szintű ajánlás). Az IVIg valószínűleg hatékony és megfontolandó a myasthenia gravis és a multifokális motoros neuropathia közepesen súlyos és súlyos eseteinek kezelésében (B-szintű ajánlás). Az IVIg hatékony lehet és megfontolható a felnőttkori nonreszponzív dermatomyositis és a Lambert-Eaton myastheniás szindróma kezelésében (C-szintű ajánlás). Nem áll rendelkezésre elegendő adat, hogy támogassa vagy megcáfolja az IVIg használatának relevanciáját az immunglobulin M paraproteinhez kötött neuropathia, a zárványtestes myositis, a polymyositis, a diabeteses radiculoplexoneuropathia, a Miller Fisher-szindróma kezelésében vagy a postpolio-szindróma rutinszerű terápiájában, illetve a GBS-ben szenvedő gyermekek kezelésében (U-szintű ajánlás). Az IVIg és a plazmaferézis kombinált alkalmazása nem javasolt a GBS kezelésében (B-szintű ajánlás). Több adatra van szükség az IVIg hatékonyságának más kezelési módok/kezelési kombinációk hatékonyságával történő összehasonlításához. A legtöbb tanulmány szerint ritka az IVIg-vel összefüggésbe hozható súlyos mellékhatás. Figyelembe véve az érintett betegségek variábilis mivoltát, hangsúlyozzuk a beteg igényén és a kezelőorvos megítélésén alapuló személyre szabott kezelés fontosságát.

Eredeti megjelenés: *Neurology*® 2012;78:1009–1015

RÖVIDÍTÉSEK

AAN = American Academy of Neurology; **CI** = (confidence interval) konfidenciaintervallum; **CIDP** = (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy) krónikus gyulladásos demyelinizáló polyneuropathia; **FDA** = (Food and Drug Administration) Élelmiszer- és Gyógyszerellenőrző Hatóság; **GBS** = Guillain-Barré-szindróma; **IBM** = (inclusion body myositis) zárványtestes myositis; **IgM** = immunglobulin M; **INCAT** = (Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment Score) Gyulladásos Neuropathia Etiológiai és Terápiás Pontérték; **IVIg** = intravénás immunglobulin; **LEMS** = Lambert-Eaton myastheniás szindróma; **MG** = myasthenia gravis; **MMN** = multifokális motoros neuropathia; **MP** = metilprednizolon; **MRC** = (Medical Research Council) Orvosi Kutatói Tanács; **NDS** = (neurologic disability scale) neurológiai rokkantsági skála; **QMG** = (Quantitative Myasthenia Gravis score) Kvantitatív Myasthenia Gravis Pontérték; **RCT** = (randomized controlled trial) randomizált, kontrollált klinikai vizsgálat.

Kiegészítő adatok a www.neurology.org honlapon találhatóak

Az intravénás immunglobulin (IVIg) kezelést számos immunmediált neurológiai betegségben alkalmazzák. Az amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerellenőrző Hatóság (Food and Drug Administration, FDA) az IVIg alkalmazását a Guillain-Barré-szindróma (GBS) és a krónikus gyulladásos demyelinizáló polyneuropathia (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP) kezelésére hagyta jóvá, ugyanakkor gyakori az IVIg FDA

által nem jóváhagyott indikációban történő alkalmazása. Bár úgy tűnik, hogy az IVIg sok betegnél jól tolerálható, a hiperkoagulabilitás és a veseelégtelenség kérdése felmerül.

Ez az American Academy of Neurology (AAN) által összeállított, bizonyítékokon alapuló útmutató összefoglalja az IVIg-kezelés neuromuscularis betegségek terápiájában való alkalmazására vonatkozó evidenciákat, és azok alapján ajánlásokat fogalmaz meg.

Munkabélygi háttér: Yale University/VA Connecticut Healthcare System (H.S.P.), New Haven, CT, USA; Johns Hopkins Medical — Institute (V.C.), Baltimore, MD, USA; University of Toronto (H.K.), Toronto, Kanada; Cleveland Clinic (A.D.R.-G), Cleveland, OH, USA; Stanford University (Y.T.S.), Palo Alto, CA, USA.

Jóváhagyta a Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology 2011. január 3-án, a Practice Committee 2011. február 7-én, valamint az AAN Board of Directors 2011. december 12-én.

Érdekeltségek: A szerzők érdekeltségei a cikk végén olvashatók.

AZ ANALITIKUS FOLYAMAT LEÍRÁSA

A Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee (e-1 függelék a *Neurology*[®] honlapján: www.neurology.org) az IVIg használatára vonatkozó szakértelem és/vagy az útmutató-készítési eljárásban való jártasság alapján választotta ki a panel tagjait. A MEDLINE, a Web of Science, valamint az EMBASE adatbázisokban fellelhető, 1996 és 2009 között publikált szakirodalomra az „immunoglobulin” és a következő kifejezések közül egy további kulcsszó együttes használatával kerestünk rá: myasthenia gravis, GBS, neuropathy, CIDP, multifocal motor neuropathy, polyomyositis, dermatomyositis, diabetic neuropathy, diabetic radiculoplexoneuropathy, post-polio syndrome, paraproteinemic neuropathy, Lambert-Eaton myasthenic syndrome, Miller Fisher syndrome, inclusion body myositis.

Minden egyes absztraktot legalább két paneltag vizsgálta át; azon cikkek kerültek további feldolgozásra, amelyek az IVIg humán használatának hatékonyságára, biztonságosságára, tolerálhatóságára vagy adagolási módjára nézve releváns információt szolgáltató terápiás tanulmányokat mutattak be. Annak érdekében, hogy minden releváns publikált tanulmányt feldolgozhassunk, az összefoglaló dolgozatokat és a metaanalíziseket is áttekintettük. A tanulmányokat az AAN terápiás osztályozási sémája (e-2 függelék) alapján értékeltük; az ajánlásokat hozzákapcsoltuk az evidencia erejéhez (e-3 függelék). Az egyes cikkek osztályozását illető véleménykülönbségeket közös megbeszéléssel oldottuk fel. Az összes elemzett adat megtalálható az e-1–e-14 táblázatokban.

A BIZONYÍTÉKOK ELEMZÉSE

Guillain-Barré-szindróma. Hatékony-e az IVIg a GBS-ben szenvedő gyermekek esetében? Kevés olyan adat áll rendelkezésre, amely összehasonlítja az IVIg és a placebo hatékonyságát GBS-ben. Ezt talán a plazmaferézis mint kezelés széles körben elfogadott alkalmazása magyarázza.¹ Egy II. osztályú tanulmány 21, enyhe fokú GBS-ben szenvedő gyermeket vizsgált (öt métert segítség nélkül voltak képesek sétálni).² Tízennégy gyermek részesült 1 g/kg kezelésben, két napon keresztül. A többi beteg nem kapott kezelést (a vizsgálat nem volt vak, és álkezelést [sham] sem alkalmaztak). A rokkantság elsődleges végpontjában nem találtak különbséget a betegség lefolyásának csúcspontján. Néhány másodlagos végpont az IVIg-csoportnál mutatott előnyt (javulásig eltelt idő $p < 0,001$, rokkantság hossza $p < 0,05$, rokkantság négy hét után $p < 0,25$).

Egy másik tanulmányban (III. osztály)³ 18 gyermeket soroltak vagy 1 g/kg/nap két napon át történő IVIg-kezelésben részesülő, vagy kezelést nem kapó csoportba. Bár az elsődleges végpont nem volt jól definiált, a betegségkezdet és a legsúlyosabb fokú gyengeség állapota között eltelt idő (IVIg átlag 9,3 nap vs. placebo átlag 12,5 nap, $p < 0,05$), legsúlyosabb fokú gyengeség állapota és a javulás között eltelt idő (IVIg átlag 7,5 nap vs. placebo átlag 11,8 nap, $p < 0,05$), továbbá a hospitalizáció hossza (IVIg átlag 16,5 nap vs. placebo átlag 23,8 nap, $p < 0,05$) mind az IVIg-csoport előnyét támogatta.

A III. osztályú tanulmányok eltérő végpontjai, valamint az alacsony elemszám miatt az IVIg hatékonysága GBS-ben szenvedő gyermekek esetében nem bizonyított.

Klinikai megfontolások. Az IVIg hatékonyságának megítéléséhez GBS-ben szenvedő gyermekek esetében nem áll rendelkezésre randomizált, kontrollált klinikai vizsgálat, azonban a legtöbb szakértő a GBS-ben szenvedő felnőtteknél tanúsított hatékonyságra alapozva megfontolásra érdemes kezelési opciónak tartja az IVIg-t.

Az IVIg-kezelés van olyan hatékony, mint a plazmaferézis felnőtt GBS-betegek esetében? Két I. osztályú tanulmány hasonlította össze az IVIg-kezelés és a plazmaferézis hatékonyságát GBS-ben szenvedő felnőtt betegekénél.^{4,5} Az első I. osztályú tanulmány⁴ 150 GBS-beteget vont be és randomizált öt napon keresztül naponta végrehajtott plazmacserével vagy 0,4 g/kg/nap IVIg-vel kezelt csoportokba. A betegeket a tünetek első megjelenésétől számított 14 napon belül sorolták véletlenszerűen az egyik vagy másik csoportba. Az elsődleges mérési végpont 1 értékpontnyi javulás volt négy hét után, egy hétpontos rokkantsági skálán (funkcionális skála, amely az egymástól független járás és légzés képességét értékelte, 0 = normális, 6 = halál). Az IVIg-vel kezelt betegek 53%-a, míg a plazmaferézisben részesülő betegek 34%-a ért el egy pontnyi javulást négy hét után ($p = 0,024$). Továbbá, a plazmaferézis-kezelésben részesülő betegek 41, míg az IVIg-kezelést kapott betegek 27 nap alatt értek el egy pontnyi állapotjavulást ($p = 0,05$). Bár a vizsgáló nem volt vak a vizsgálati körülményekre nézve, a végpontkritériumokat objektívnak ítéltük.

Egy I. osztályú tanulmány⁵ 379 beteget vont be egy randomizált, egyszeres vak vizsgálatba, amely az IVIg, a plazmaferézis, valamint a plazmaferézist követő IVIg-kezelés hatékonyságát hasonlította össze a GBS kialakulását követő 14 napon belül. A tanulmány nem talált szignifikáns különbséget a három csoport között. A tanulmány erejét úgy állították be, hogy az alkalmazott rokkantsági skálán 0,5 pontos különbséget tudjon kimutatni 95%-os konfidenciaszint mellett.

További három, III. osztályú vizsgálatot találtunk, amelyek alapján a fenti ajánlások megváltoztatása nem vált indokoltá.^{6–8}

Az összes, az IVIg és a plazmaferézis hatékonyságát összehasonlító klinikai vizsgálat a standard öt alkalommal elvégzett plazmacserét alkalmazta, összesen mintegy 250 ml/kg kicserélt térfogattal a kontrollban. A régebbi tanulmányokban az alkalmazott plazmacserék száma széles tartományban változott (kettő és nyolc között). Megítélésünk alapján ezek az összehasonlító vizsgálatok adekvát plazmaferézis-rezsimet alkalmaztak ahhoz, hogy relevánsan vizsgálhassák az IVIg hatékonyságát, s megfelelték az AAN I. osztályú noninferioritási vagy ekvivalenciavizsgálatokra vonatkozó kritériumainak (e-2 függelék).

Az szteroid hatékony kiegészítő kezelés az IVIg-vel kezelt GBS-betegek esetében? Egy I. osztályú tanulmány az IVIg és a metilprednizolonnal (MP) kiegészített IVIg-kezelés hatékonyságát hasonlította össze.⁹ Összesen mintegy 233 beteget vontak be IVIg (0,4 g/kg/nap öt napon át) plusz

MP (500 mg/nap felnőttek esetében vagy 8 mg/kg/nap gyermekek esetében) vagy IVIg plusz placebo kezelésben részesülő csoportokba. Az elsődleges végpont a négy hét alatt elért 1 vagy annál magasabb értékpontnyi javulás volt az alkalmazott rokkantsági skálán. A vizsgálat nem talált szignifikáns különbséget (a betegek 56%-a az IVIg- és 68%-a az IVIg/MP csoportokban, kockázati arány 1,68, 95%-os konfidenciaintervallum [confidence interval, CI] 0,97–2,88, $p = 0,06$). A tanulmány nem volt elég erős ahhoz, hogy kizárja a jelentékeny terápiás hasznot (kockázatkülönbség 12,1%, CI $-0,6\%$ –24,3%).

Mekkora az IVIg optimális dózisa GBS-ben? Egy I. osztályú tanulmány két különböző IVIg-adagolási rezsimit hasonlított össze GBS-ben.¹⁰ Ebben a vizsgálatban 39 beteget randomizáltak három, illetve hat napon át adagolt 0,4 g/kg/nap dózisu IVIg-kezelésben részesülő csoportokba. Az elsődleges végpont az öt méter önálló megtételéhez szükséges lábadozási idő volt. A vizsgálat nem talált szignifikáns különbséget az elsődleges végpont tekintetében (84 nap vs. 131 nap a hatnapos kezelés javára). Azonban a tanulmány nem rendelkezett elégséges statisztikai precizitással ahhoz, hogy kizárja a klinikailag releváns különbség meglétét. A gépi lélegeztetést igénylő betegek alcsoportelemzése szignifikánsan jobb kimenetelt talált a hosszabb IVIg-rezsimmel kezelt csoportban (86 nap vs. 152 nap a hatnapos kezelés javára, $p = 0,04$).

Következtetések.

1. Az ellentmondásos elsődleges végpontok alapján az IVIg haszna gyermekkori GBS esetében kérdéses.
2. Két I. osztályú tanulmány alapján az IVIg hatékonysága a felnőttkori GBS kezelésében egyenértékű a plazmaferézis hatékonyságával. Mivel a plazmaferézist hatékony terápiának tartják a GBS kezelésében,¹ úgy gondoljuk, hogy az IVIg-kezelés hatékonysága is éppen annyira megalapozott.
3. Egy megfelelő erejű, I. osztályú tanulmány alapján a plazmaferézis és az IVIg kombinált használata feltehetőleg nem jobb, mint bármelyik kezelési mód önmagában.
4. Egy nem megfelelően beállított erejű I. osztályú tanulmány alapján nem áll rendelkezésre elegendő adat ahhoz, hogy támogassa vagy megcáfolja az IVIg-kezelés MP-vel való kiegészítésének további előnyét GBS-ben.
5. Nem áll rendelkezésre elegendő adat ahhoz, hogy ajánlást készítsünk az IVIg optimális dozírozásához.

Ajánlások. Nem áll rendelkezésre elegendő információ ahhoz, hogy támogassa vagy megcáfolja az IVIg-kezelés hatékonyságát gyermekkori GBS-ben (U-szintű ajánlás). Az IVIg javasolható a felnőttkori GBS kezelésére (A-szintű ajánlás). Az IVIg és a plazmaferézis kombinált alkalmazása nem javasolt a GBS kezelésére (B-szintű ajánlás). Nem áll rendelkezésre elegendő adat ahhoz, hogy támogassa vagy megcáfolja az IVIg MP-vel való kombinált alkalmazásának hasznát (U-szintű ajánlás).

Klinikai megfontolások. Számos szakértő, a felnőttkori betegség kezelésében tanúsított hatékonyságára alapozva, megfontolásra érdemes kezelési módnak tartja az IVIg használatát gyermekkori GBS-ben.

Krónikus gyulladással demyelinizáló polyneuropathia. Két I. és két II. osztályú tanulmány hasonlította össze az IVIg és placebo hatékonyságát CIDP kezelésében.^{11–14} Egy I. osztályú keresztezett (crossover) tanulmányban¹¹ 117 beteg részesült 2 g/kg telítő dózisban, majd 1 g/kg fenntartó dózisban adagolt IVIg- vagy placebo- (albumin-) kezelésben, háromhetente. A betegek kezelését az alternatívra cserélték, amennyiben állapotrosszabbodást vagy a javulás hiányát tapasztalták. A betegeket a 24 hétig tartó első periódust követően újra randomizálták egy dózis IVIg- vagy placebokezelésben részesülő csoportokba. Az elsődleges végpont azon betegeknél a százalékos aránya volt, akik 1 vagy több értékpontnyi javulást mutattak az INCAT (Gyulladásos Neuropathia Etiológiai és Terápiás Pontérték, Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment Score) skálán. Az IVIg-csoportban nagyobb volt a javulás aránya (54% IVIg vs. 21% placebo, $p = 0,0002$). Négy beteg kiesett a vizsgálatból. A nemkívánatos mellékhatások előfordulási aránya az IVIg-csoportban volt magasabb (55% vs. 17%), de a súlyos mellékhatások előfordulása alacsony volt, s a két csoport között e tekintetben nem volt különbség.

Egy másik I. osztályú tanulmány¹² 53 kezeletlen CIDP-s beteget randomizált IVIg- vagy placebokezelésben részesülő csoportba. 1 g/kg IVIg-t adtak az első, a második és a 21. napon. Az elsődleges végpont a 42. napon mért átlagos izomerő kiindulási értékhez viszonyított változása volt (a 10 pontos, módosított Medical Research Council [MRC] skála alapján). Ez az érték az IVIg-csoportban 0,63 ponttal javult, míg a placebo-csoportban 0,1 ponttal csökkent ($p = 0,006$).

Két II. osztályú tanulmány^{13,14} az I. osztályú tanulmányokhoz hasonlóan az IVIg előnyét mutatta ki a placebóval történő összehasonlításokor.

Egy II. osztályú, kettős vak tanulmány az orális prednizolon és az IVIg hatékonyságát hasonlította össze CIDP-ben.¹⁵ Harminkettő beteget randomizáltak IVIg-, majd ezt követően prednizolonkezelésben részesülő, vagy prednizolon-, majd ezt követően IVIg-kezelésben részesülő csoportba. A betegek 60 mg prednizolont kaptak, amelyet hat hét alatt fokozatosan 10 mg-ra csökkentettek, vagy pedig 2 g/kg IVIg-t kaptak egy vagy két napon át. A 32-ből azon 24 beteg elemzése, akik mindkét kezelési fázist teljesítették, azt mutatta ki, hogy a kiindulási állapothoz képest mindkét csoport javult, bár a két kezelési csoport között nem volt szignifikáns különbség. A tanulmányt azonban nem úgy tervezték, s nem is bírt megfelelő erővel ahhoz, hogy a két kezelési forma egyenértékűségét alátámassza.

Következtetések.

1. Két I. osztályú tanulmány alapján az IVIg-kezelés hatékony a CIDP hosszú távú kezelésében.
2. Nem áll rendelkezésre elegendő adat, hogy összehasonlítsuk a prednizolon- és az IVIg-kezelés hatékonyságát CIDP-ben.

Ajánlás. Az IVIg-kezelés javasolható a CIDP hosszú távú kezelésére (A-szintű ajánlás).

Klinikai megfontolások. A CIDP kezelésében alkalmazott IVIg-kezelés dozírozása, adagolási gyakorisága és

időtartama különböző az egyes klinikai vizsgálatokban. Nem áll rendelkezésre elegendő adat, hogy összehasonlítsuk az IVIg-kezelés hatékonyságát más CIDP-kezelési stratégiák (például szteroidok, plazmaferézis, immunosuppresszánsok) hatékonyságával. Egyes szakértők megfigyelése szerint a CIDP hosszú távú terápiájában az IVIg-kezelést feltehetőleg túl szokták dozírozni. A rendelkezésre álló randomizált klinikai vizsgálatok adatai alapján ezt a kérdést nem tudtuk körüljárni.

Myasthenia gravis. Egy fokozatosan súlyosbodó gyengeséggel jelentkező myasthenia gravis (MG) betegségben szenvedő betegeket vizsgáló, I. osztályú tanulmányban¹⁶ 24 beteget kezeltek 2 g/kg IVIg-vel és 27 beteget placebóval. A 14. napon meghatározott Kvantitatív Myasthenia Gravis Pontérték (Quantitative Myasthenia Gravis score; QMG) jobb eredményt mutatott az IVIg-csoportban, mint a placeboiban ($-2,54$ vs. $-0,89$, $p = 0,047$). Az állapot súlyossága alapján kialakított alcsoportok analízise alapján az IVIg-kezelés hatékony a mérsékelt és a súlyos MG-esetekben ($-3,39$ pontos QMG-különbség a placebohoz képest, 95%-os CI $-5,88$ és $-0,90$ között, $p = 0,01$), de nem okozott detektálható különbséget az enyhe MG-vel jelentkező betegeknek.

Egy III. osztályú tanulmány¹⁷ nem talált az elsődleges végpontokban különbséget az IVIg és a placebo között, habár a 42 napos megfigyelési idő mellett ez nem is volt valószínű.

Két III. osztályú összehasonlító vizsgálatban a betegeket IVIg- vagy plazmaferézis-kezelésben részesülő csoportokba randomizálták.^{18,19} Az egyik tanulmány¹⁸ 12 betegnél hasonlította össze a két kezelési módot, egyszeres vak, kereszttezett felépítésű vizsgálatban, és nem talált a két csoport között különbséget, bár a vizsgálatot valószínűleg nem tervezték megfelelő erejűre. Egy nagyobb tanulmány 46 beteget sorolt az IVIg- és 41 beteget a plazmaferézis-csoportba,¹⁹ és a vizsgálat erejét úgy tervezték meg, hogy myasthenia izomerő pontérték (0–100 [normális]) 50%-os különbségét képes legyen kimutatni. Az elsődleges végpontok értékelése nem volt vak. A kezelésekre hatékonyságában nem volt különbség a 15. napon.

Következtetések.

1. Egy I. osztályú tanulmány alapján az IVIg valószínűleg hatékony MG-betegségben szenvedő betegek kezelésében.
2. Nem áll rendelkezésre elegendő adat, hogy összehasonlítsuk az IVIg és a plazmaferézis hatékonyságát az MG kezelésében.

Ajánlás. Az IVIg-kezelés megfontolandó az MG kezelésében (B-szintű ajánlás).

Klinikai megfontolások. A jelen ajánlás mérsékelt és súlyosan érintett betegeket vizsgáló tanulmányok alapján készült. A kezelés előnyét és kockázatát kellő körültekintéssel kell mérlegelni enyhe fokú MG-ben szenvedő betegek esetében. A kevés eddig elvégzett randomizált klinikai vizsgálat és az alacsony elemszámok miatt további tanulmányok szükségesek az IVIg hatékonyságának megállapításához az MG kezelésében.

Multifokális motoros neuropathia. Egy II. osztályú randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatban (randomized

controlled trial, RCT)²⁰ 19, multifokális motoros neuropathiában (MMN) szenvedő beteget soroltak IVIg- (0,5 g/kg/nap, 5 napon át) vagy placebokezelésben (havonta, három hónapon keresztül) részesülő csoportba. A kezelésre nem reagáló betegeket további három hónap kezelésre átsorolták az alternatív kezelési csoportba. A végső kiértékelés a kezelési periódusok leteltét követően történt meg. Az elsődleges végpont a négy hónap után meghatározott MRC-összpontértékben bekövetkezett javulás mértéke volt. Az IVIg-kezelésben részesülő kilenc betegből hét reagált a kezelésre, ezzel szemben a placeboval kezelt kilenc betegből csak kettő ($p = 0,03$). A nemkívánatos mellékhatások többsége enyhe volt és az IVIg-csoportban fordult elő. Az alcsoportok elemzése alapján a már a múltban valamikor IVIg-kezelésben részesült betegek nagyobb arányban reagáltak az IVIg-kezelésre, mint azok, akik a tanulmányt megelőzően sosem kaptak ilyen kezelést. (A kilenc, korábban IVIg-kezelésben részesült betegből nyolc, míg a kilenc naiv betegből csupán öt reagált a kezelésre; egy alany a korábban IVIg-kezelést nem kapott csoportból kiesett a vizsgálatból.)

Egy II. osztályú kereszttezett tanulmány²¹ 16 beteget sorolt be IVIg- (0,4 g/kg, öt napon át) vagy placebokezelésben részesülő csoportba. A 28. napon, elsődleges végpont gyanánt, a betegeket a módosított neurológiai rokkantsági skála (neurologic disability scale, NDS; 26, egyenként 0–4-ig értékelt izom összehitt pontértéke) alapján értékelték. Másodlagos végpontként értékelték továbbá a szorítóerőt, a vezetési blokádban bekövetkezett változást és a betegek saját állapotukról alkotott szubjektív megítélését. Nem volt kiesés a vizsgálat alatt, 13/16 beteg tapasztalt enyhe mellékhatásokat. Az NDS-érték $6,7 \pm 3,3$ ponttal javult az IVIg-vel kezelt csoportban, míg $2,1 \pm 3,0$ ponttal romlott a placeboval kezelt csoportban ($p = 0,038$). Az összes másodlagos végpontban javulás volt tapasztalható az IVIg-csoportban. A 16, IVIg-kezelésben részesülő betegből 11 számolt be állapotjavulásról, míg a placebo csoportban egy sem. Egy kis elemszámú II. osztályú tanulmány²² öt beteget kezelte IVIg-vel (0,4 g/kg/nap) vagy placeboval öt napon keresztül, egy kereszttezett felépítésű vizsgálatban. Az elsődleges végpont két izomban mért kvantitatív izomerő volt. Az izomerő 28 nappal a kezelést követően szignifikánsan javult ($p < 0,05$).

Következtetés. Három II. osztályú tanulmány egybehangzó eredményei alapján az IVIg valószínűleg hatékony az MMN kezelésében.

Ajánlás. Az IVIg megfontolandó az MMN kezelésében (B-szintű ajánlás).

Klinikai megfontolások. Az MMN egy krónikus betegség, amely folyamatos kezelést igényel. Nem áll rendelkezésre adat az optimális kezelési dózissra, intervallumra és időtartamra vonatkozóan.

IgM paraproteinhez kötött neuropathia. Egy I. osztályú tanulmányban 22 immunglobulin M-hez (IgM-hez) kötött paraproteinaemiás neuropathiában szenvedő beteget randomizáltak 2 g/kg IVIg-t vagy placeboval kapó csoportba, egy randomizált, kettős vak, kereszttezett klinikai vizsgálatban.²³ Két hét után nem volt szignifikáns különbség az INCAT rokkantsági skálán mért elsődleges

végpontban. Egy II. osztályú tanulmány 11 IgM paraproteinaemiás beteget vizsgált.²⁴ A betegek mindegyike IVIg- (2 g/kg) vagy placebokezelésben részesült havonta, három hónapon keresztül. Nem találtak szignifikáns különbséget az MRC-összpontértékben és más vizsgálati végpontokban a kezelési időszak alatt.

Következtetések. Egy I. osztályú klinikai vizsgálat és egy II. osztályú klinikai vizsgálat alapján az IVIg valószínűleg nem hatékony az IgM paraproteinhez kötött neuropathia kezelésében. Az egyes vizsgálatok alacsony elemszáma miatt nem zárható ki egy esetleges szerény pozitív hatás.

Ajánlás. Nem áll rendelkezésre elegendő adat, hogy felmérjük az IVIg-kezelés létjogosultságát az IgM paraproteinhez kötött neuropathia kezelésében (U-szintű ajánlás).

Dermatomyositis. Egy I. osztályú keresztezett tanulmány²⁵ 15, biopsziával igazolt dermatomyositisben szenvedő, korábban semmilyen terápiára nem reagáló felnőtt beteget vizsgált. Öt végpontot alkalmaztak, amelyek közül egyiket sem nevezték ki elsődlegesnek. A 18 izom vizsgálatából származó összesített MRC-pontérték (maximális normálérték 90) 8,0 ponttal javult három hónapos kezelést követően ($p < 0,018$). A neuromuscularis tüneti pontérték (neuromuscular symptom score; maximális normál pontérték 60) 7,3 ponttal javult ($p < 0,035$). Az ismételt izombiopszia a citoarchitektúra javulását és a gyulladás csökkenését mutatta. A Barthel-indexen alapuló hétköznapi tevékenységet mérő pontértékek 100-ra javultak a 65 körüli értékről. A bőrtünetek a fényképes kiértékelés alapján „jelentősen” javultak.

Következtetések. Egy II. osztályú tanulmány alapján az IVIg hatékony lehet a felnőttkori nonreszponzív dermatomyositis kezelésében.

Ajánlás. Az IVIg megfontolható a felnőttkori nonreszponzív dermatomyositis kezelésében (C-szintű ajánlás).

Zárványtestes myositis. Egy I. osztályú tanulmányban²⁶ 19, zárványtestes myositisben (inclusion body myositis, IBM) szenvedő beteget randomizáltak IVIg- vagy placebokezelésben részesülő csoportba. Az elsődleges végpont az összesített, 20 izom vizsgálatából származó, módosított MRC-pontérték volt (izmonként 0–10-ig pontozva, maximális normális pontérték = 200), amely átlagosan 4,2 ponttal javult három hónap IVIg-kezelést követően, míg a placebo csoportban 2,7 ponttal romlott. A különbség nem volt szignifikáns. Egy másodlagos végpont, a kvantitatív izomerő-vizsgálat, nem mutatott szignifikáns hatást. Egy másik másodlagos végpont, a nyelés időtartama, néhány esetben az IVIg előnyét mutatta, amely különbség szignifikáns volt ($p < 0,05$), azonban a többszörös összehasonlításra nem végeztek korrekciót.

Egy I. osztályú keresztezett tanulmány²⁷ az IVIg mellé adott, nagy dózisu prednizon hatását vizsgálta. Mind a 37 beteg fokozatosan csökkenő dózisu, orális prednizon-előkezelésben részesült, amely után IVIg-t és további folyamatos prednizonkezelést vagy pedig placebo- és prednizonkezelést kapó csoportokba került randomizálásra. Az elsődleges végpontmutatók az összesített, 13 izom vizsgálatából származó, módosított MRC-pontérték, valamint a kvantitatív izomerő-vizsgálat volt, kettő és három

hónappal az infúziós kezelések kezdete után. A kezelt és a placebo csoport között nem volt szignifikáns különbség semelyik mutatóban. A másodlagos végpontok tekintetében az IVIg/prednizon csoportban a kontrollhoz képest csökkent a necroticus izomrostok száma ($p < 0,01$) és az endomysialis gyulladásos göcök száma ($p < 0,005$).

Egy 22 betegből álló, II. osztályú tanulmányban²⁸ a betegek hat hónapon keresztül kaptak vagy IVIg-t, vagy placebót, majd ezt követően átkerültek az alternatív kezelési csoportba (keresztezett vizsgálat). Számos végpontot használtak kijelölt elsődleges végpont nélkül. A vizsgálat nem talált különbséget az összesített, módosított MRC-pontértékben, de javulás volt látható a neuromuscularis tüneti pontértékben (6,2 az IVIg-csoportban vs. 1,2 a placebo csoportban a kezelés első hat hónapjában, 2,6 az IVIg-csoportban vs. -0,6 a placebo csoportban a második hat hónapban, $p < 0,05$). A többi végpont mutatója nem különbözött szignifikánsan a kezelési csoportok között.

Következtetések. Két I. osztályú tanulmány és egy II. osztályú tanulmány nem tudta kimutatni az IVIg konzisztens vagy szignifikáns klinikai hatékonyságát az IBM kezelésében.

Ajánlás. Nem áll rendelkezésre elegendő adat, hogy támogassa vagy megcáfolja az IVIg alkalmazásának hasznát az IBM kezelésében (U-szintű ajánlás).

Klinikai megfontolások. Jelenleg nincs hatékony terápia az IBM-re.

Postpolio-szindróma. Két I. osztályú tanulmány vizsgálta az IVIg hatékonyságát postpolio-szindrómában szenvedő betegekben.^{29,30} Az első tanulmány, egy kettős vak RCT, 142, postpolio-szindrómában szenvedő beteget vizsgált, akik közül a legtöbbször súlyos fokú gyengesége volt (IV. vagy V. fokú, a Nemzeti Rehabilitációs Postpolio Végtag-osztályozási Séma [National Rehabilitation Postpolio Limb Classification] alapján).²⁹ A két elsődleges végpont az izomerő (amelyet postpolióban kifejezetten érintettek gondolnak, s 25–75%-a a korban és nemben megfelelő normális értéknek) és az életminőség javulása volt, amelyet egy 36 kérdésből álló rövid kérdőívvel (Short Form–36) vizsgáltak. A tanulmány 8,6%-os szignifikáns javulást talált a leginkább érintett izomban, de ez nem érte el a 15%-ban előre meghatározott klinikai szignifikancia célértékét. Az életminőségi mutatókban nem volt szignifikáns hatás.

Egy másik I. osztályú, kettős vak, randomizált pilot tanulmány 20 postpolio-szindrómás beteget vizsgált.³⁰ Három párhuzamos elsődleges végpont volt: a kiválasztott izomra rögzített dinamométerrel mért izomerő, a Kimerültség Súlyossági Skála (Fatigue Severity Scale), valamint a vizuális analóg skálán és fájdalomrajzolósi teszten mért fájdalom változása három hónap után. A tanulmány kimutatta, hogy az IVIg-kezelést kapó betegek fájdalom-szintje szignifikánsan javult a kiindulási szinthez viszonyítva három hónap elteltével, azonban nem volt szignifikáns hatás az izomerő és a kimerültség vonatkozásában.

Következtetések. Egy I. osztályú tanulmány szignifikáns különbséget talált a leginkább érintett izom vizsgálatok az IVIg-kezelés javára postpolio-szindrómában,

azonban ez a különbség klinikai szempontból nem volt érdemes. Egy nem megfelelő erejű, I. osztályú vizsgálat hatásosnak találta az IVIg-kezelést a postpolio-szindrómában jelentkező fájdalom kezelésében, de nem talált hatást sem az izomerő, sem a kimerültség tekintetében.

Ajánlás. Nem áll rendelkezésre elegendő adat ahhoz, hogy támogassa vagy megcáfolja az IVIg alkalmazásának hasznát a postpolio-szindróma rutinszerű kezelésében (U-szintű ajánlás).

Klinikai megfontolások. Jelenleg nincs hatékony terápia a postpolio-szindrómára.

Egyéb neuromuscularis betegségek. Egy II. osztályú, placebokontrollált, keresztezett tanulmány 10 Lambert-Eaton myastheniás szindrómában (LEMS) szenvedő betegben vizsgálta az IVIg hatékonyságát.³¹ A placebohoz képest az IVIg-kezelés enyhe jótékony hatást mutatott a vitálkapacitás, a végtagok izomereje, az ivási idő és az antitesttiter vonatkozásában. Nincsen olyan kontrollált tanulmány, amely az IVIg hatását vizsgálja polymyositisben, diabeteses polyradiculoplexo-neuropathiában vagy Miller Fisher-szindrómában.

Következtetések. Egy II. osztályú tanulmány alapján az IVIg hatékony lehet a LEMS kezelésében.

Ajánlás. Az IVIg megfontolható a LEMS kezelésében (C-szintű ajánlás).

Az IVIg nemkívánatos mellékhatásai. A 22 áttekintett prospektív tanulmányból 18 rögzítette a súlyos és enyhébb mellékhatásokat összesen mintegy 632, IVIg-kezelésben részesült betegnél (összdózis 2,0–2,5 g/kg között). Egyik tanulmányban sem fordult elő IVIg-vel összefüggésbe hozható haláleset. A legtöbb tanulmány azt a következtetést vonta le, hogy az IVIg jól tolerálható, és a mellékhatások vagy átmenetiek, vagy kezelhetők. Az IVIg-kezeléssel összefüggésbe hozható súlyos mellékhatások ritkán fordultak elő és a következő megnyilvánulásaik voltak: aszeptikus meningitis (n = 3), urticaria (n = 2), szívelégtelenség (n = 1), myocardialis infarctus (n = 1) és veseelégtelenség (n = 1). Mindez nem zárja ki a lehetőséget egyéb ritka mellékhatásoknak, mint a stroke és egyéb trombotikus események, amelyeket korábban már összefüggésbe hoztak az IVIg-kezeléssel. Fontos, hogy az infúziós kezelést megelőzően mérjük fel a vascularis rizikófaktorokat, s hogy a kezelés alatt és után kellő gondossággal monitorozzuk a beteget.^{32–34} Az IVIg-vel összefüggésbe hozható leggyakoribb mellékhatások a fejfájás (16,1%), láz (6,6%), enyhe magas vérnyomás (4,6%), hidegrázás (3,3%), hányinger (3,2%), gyengeség (1,4%), ízületi fájdalom (1,3%), étvágytalanság (1,1%), szédülés (1,1%), rossz közérzet (1,1%) és átmeneti hyperglycaemia (1,1%).

Klinikai megfontolások. Fontos, hogy felmérjük az egyes betegeknek a mellékhatásokra vonatkozó személyes rizikófaktorait, amikor az IVIg-kezelést fontolóra vesszük.

A JÖVŐBELI KUTATÁSOKRA VONATKOZÓ AJÁNLÁSOK

1. A legtöbb, ebben a tanulmányban vizsgált betegségnél rendelkezésre állnak alternatív kezelési módok. Hasznosak lehetnének az összehasonlító vizsgálatok.

2. Az IVIg jótékony hatása általánosságban rövid életű. Hasznosak lehetnének a további hosszú távú vizsgálatok.
3. Szükség van a kiegészítő kezelések – mint például az immunosuppresszánsok és a plazmaferézis – esetleges szinergista hatásának feltárását célzó vizsgálatokra.
4. Kevés adat áll rendelkezésre az IVIg-infúzió adásának optimális gyakoriságára és kumulatív dózisára vonatkozóan.
5. Hasznos lehetne egy enyhe MG-ben szenvedő beteget vizsgáló nagyobb elemszámú IVIg-tanulmány.
6. Érdemes volna az IVIg CIDP-ben való túldozírozásának kérdését – amely klinikai szempontból jelentős kérdés – további, megfigyelésen alapuló tanulmányokkal vizsgálni.

A SZERZŐK HOZZÁJÁRULÁSA

Dr. Patwa: a kézirat szerkesztése és áttekintése, az adatok elemzése és interpretálása, létfontosságú reagensekkel/eszközökkel/beteganyaggal való hozzájárulás, adatgyűjtés. Dr. Chaudhry: a kézirat szerkesztése és áttekintése, a tanulmány koncepciójának és kialakításának megtervezése. Dr. Katzberg: a kézirat szerkesztése és áttekintése, az adatok elemzése és interpretálása, adatgyűjtés. Dr. Rae-Grant: a kézirat szerkesztése és áttekintése, az adatok elemzése és interpretálása. Dr. So: a kézirat szerkesztése és áttekintése, a tanulmány koncepciójának és kialakításának megtervezése, az adatok elemzése és interpretálása, adatgyűjtés, a tanulmány ellenőrzése.

ÉRDEKELTSÉGEK

Dr. Patwa vizsgálóként részt vett az IVIg- és a placebokezelést CIDP-ben összehasonlító ICE klinikai vizsgálatban. Dr. Chaudhry a *Neurologist* szerkesztőbizottsági tagja; a „Total Neuropathy Score (TNS) – a score for evaluating peripheral neuropathies” (Összesített Neuropathiás Pontérték – a perifériás neuropathiák értékelésére) néven bejegyzett szabadalom egyik feltalálója, amelyért technológiai jogdíjban részesül az Abbott, a Johnson & Johnson és a sanofi-aventis részéről; publikációs jogdíjban részesül a *Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th ed.* (McGraw Hill Companies, Inc., 2008) kiadvány után; számításai szerint klinikai erőfeszítéseinek 40%-át az idegvezetési tanulmányok teszik ki; szakértői véleményt adott a Department of Health and Human Services Vaccine Injury Compensation program részére; valamint kutatási támogatást kap a Neuropathy Association, a Nutricia és az Inmed Inc. részéről. Dr. Katzberg utazási támogatásban részesült a Muscular Dystrophy Association-tól. Dr. Rae-Grant előadói honoráriumában részesült a Biogen Idec, a Teva Pharmaceutical Industries Ltd. és az EMD Serono, Inc. részéről; publikációs jogdíjban részesül a *Handbook of Multiple Sclerosis* (Springer Healthcare, 2010) kiadvány után; a Biogen Idec előadói irodájának tagjaként dolgozott. Dr. So publikációs jogdíjban részesül az *Occupational & Environmental Medicine* (Appleton & Lange, 2007) tankönyv és az UpToDate online orvosi adatbázisnál végzett munkája után; kutatási támogatásban részesül a NIH (NIEHS, NINDS) részéről; részvénytulajdonos a Sartoris, Inc. vállalatnál.

ZÁRADÉK

Ez a beszámoló az American Academy of Neurology oktatási anyagaként szolgál. Az aktuális tudományos és klinikai információk kiértékelése alapján született. Készítéskor nem állt szándékunkban belevenni az adott neurológiai probléma kezelésére vonatkozó összes lehetséges megfelelő módszert vagy az összes elfogadott kritériumot egy bizonyos eljárás kiválasztásához. Továbbá az sem állt szándékunkban, hogy kizárjunk bármilyen ésszerű alternatív metodológiát. Az AAN elismeri, hogy egy adott beteg kezelésével kapcsolatos döntés joga a beteget és az

ót ellátó orvost illeti, az összes közrejárás körülmény alapján. A klinikai megfontolások részt azért állítottuk össze, hogy rávilágítsunk a bizonyítékokon alapuló útmutatókra a jelenlegi gyakorlati szokásokkal és kihívásokkal párhuzamban. Ezek az ajánlások nem tekintendők hivatalos gyakorlati előírásoknak.

ÉRDEKÜTKÖZÉS

Az American Academy of Neurology elkötelezte magát amellett, hogy független, kritikus és hiteles klinikai gyakorlati útmutatókat (CPG, clinical practice guideline) állítson össze. Jelentős erőfeszítéseket tettünk annak érdekében, hogy a potenciális érdekütközések a lehető legkisebb mértékben befolyásolják a jelen CPG ajánlásait. Az AAN a lehetséges mértékben távol tartja azokat, akiknek anyagi érdeke fűződik a klinikai gyakorlati útmutatókban értékelt termékek, illetve az útmutatót létrehozó szakemberek sikeréhez vagy kudarcához. Az összes szerzőtől beszereztük az érdekütközésre vonatkozó nyilatkozatokat, és ezeket egy felügyeleti bizottság tekintette át még a projekt elindítása előtt. Az AAN korlátozza a jelentős érdekütközéssel bíró szerzők részvételét. Az AAN szigorúan tiltja az útmutatók létrehozására irányuló projektek reklámozását és anyagi támogatását. Az útmutató tervezetét legalább három AAN-bizottság, egy neurológusokból álló hálózat, a *Neurology*[®] szakmai lektorai és a kapcsolódó területek képviselői tekintették át. Az AAN-útmutatók szerzőinek érdekütközéséről szóló irányelveket (The AAN Guideline Author Conflict of Interest Policy) a www.aan.com weboldalon lehet megtekinteni.

Béierkezett 2011. március 18-án. Végső formában elfogadva 2011. november 28-án.

IRODALOM

- Cortese I, Chaudhry V, So YT, Cantor F, Cornblath DR, Rae-Grant A. Evidence-based guideline update: plasmapheresis in neurological disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2011;76:294–300.
- Korinthenberg R, Schessl J, Kirschner J, Monting JS. Intravenously administered immunoglobulin in the treatment of childhood Guillain-Barré syndrome: a randomized trial. *Pediatrics* 2005;116:8–14.
- Gurses N, Uysal S, Cetinkaya F, Ilek I, Kalayci AG. Intravenous immunoglobulin treatment in children with Guillain-Barré syndrome. *Scand J Infect Dis* 1995;27:241–243.
- van der Meche FG, Schmitz PI; for Dutch Guillain-Barré Study Group. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med* 1992;326:1123–1129.
- Hughes RAC, Swan AV; for Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1997;349:225–230.
- Bril V, Ilse WK, Pearce R, et al. Pilot trial of immunoglobulin versus plasma exchange in patients with Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 1996;46:100–103.
- Nomura T, Hamaguchi K, Hattori T, et al. A randomized controlled trial comparing intravenous immunoglobulin and plasmapheresis in Guillain-Barré syndrome. *Neurol Therapeutics* 2000;18:69–81.
- Diener H-C, Haupt WF, Kloss TM, et al. A preliminary, randomized, multicenter study comparing intravenous immunoglobulin, plasma exchange, and immune adsorption in Guillain-Barré Syndrome. *Eur Neurol* 2001;46:107–109.
- van Koningsveld R, Schmitz PI, Meche FG, Visser LH, Meulstee J, van Doorn PA. Effect of methylprednisolone when added to standard treatment with intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome: randomised trial. *Lancet* 2004;363:192–196.
- Raphael JC, Chevret S, Harboun M, Jars-Guincestre MC; for French Guillain-Barré Syndrome Cooperative Group. Intravenous immune globulins in patients with Guillain-Barré syndrome and contraindications to plasma exchange: 3 days versus 6 days. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:235–238.
- Hughes RA, Donofrio P, Bril V, et al. Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7:136–144.
- Mendell JR, Barohn RJ, Freimer ML, et al. Randomized controlled trial of IVIg in untreated chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology* 2001;56:445–449.
- Hahn AF, Bolton CF, Zochodne D, Feasby TE. Intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Brain* 1996;119:1067–1077.
- Vermeulen M, van Doorn PA, Brand A, et al. Intravenous immunoglobulin treatment in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a double blind, placebo controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:36–39.
- Hughes R, Bensa S, Willison H, et al. Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 2001;50:195–201.
- Zinman L, Ng E, Bril V. IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis: a randomized controlled trial. *Neurology* 2007;68:837–841.
- Wolfe GI, Barohn RJ, Foster BM, et al. Randomized, controlled trial of intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2002;26:549–552.
- Ronager J, Ravnborg M, Hermansen I, Vorstrup S. Immunoglobulin treatment versus plasma exchange in patients with chronic moderate to severe myasthenia gravis. *Artif Organs* 2001;25:967–973.
- Gajdos P, Chevret S, Clair B, Tranchant C, Chastang C. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis: Myasthenia Gravis Clinical Study Group. *Ann Neurol* 1997;41:789–796.
- Leger JM, Chassande B, Musset L, Meininger V, Bouche P, Baumann N. Intravenous immunoglobulin therapy in multifocal motor neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Brain* 2001;124:145–153.
- Federico P, Zochodne DW, Hahn AF, Brown WF, Feasby TE. Multifocal motor neuropathy improved by IVIg: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 2000;55:1256–1262.
- Azulay JP, Blin O, Pouget J, et al. Intravenous immunoglobulin treatment in patients with motor neuron syndromes associated with anti-GM1 antibodies: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 1994;44:429–432.
- Comi G, Roveri L, Swan A, et al. A randomised controlled trial of intravenous immunoglobulin in IgM paraprotein associated demyelinating neuropathy. *J Neurol* 2002;249:1370–1377.
- Dalakas MC, Quarles RH, Farrer RG, et al. A controlled study of intravenous immunoglobulin in demyelinating neuropathy with IgM gammopathy. *Ann Neurol* 1996;40:792–795.
- Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med* 1993;329:1993–2000.
- Dalakas MC, Sonies B, Dambrosia J, Sekul E, Cupler E, Sivakumar K. Treatment of inclusion-body myositis with IVIg: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 1997;48:712–716.
- Dalakas MC, Koffman B, Fujii M, Spector S, Sivakumar K, Cupler E. A controlled study of intravenous immunoglobulin combined with prednisone in the treatment of IBM. *Neurology* 2001;56:323–327.
- Walter MC, Lochmuller H, Toepfer M, et al. High-dose immunoglobulin therapy in sporadic inclusion body myo-

- sitis: a double-blind, placebo-controlled study. *J Neurol* 2000;247:22–28.
29. Gonzalez H, Sunnerhagen KS, Sjoberg I, et al. Intravenous immunoglobulin for post-polio syndrome: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2006;5:493–500.
 30. Farbu E, Rekand T, Vik-Mo E, et al. Post-polio patients treated with intravenous immunoglobulin: A double-blinded randomized controlled pilot study. *Eur J Neurol* 2007;14:60–65.
 31. Bain PG, Motomura M, Newsome-Davis J, et al. Effects of intravenous immunoglobulin on muscle weakness and calcium-channel autoantibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 1996;47:678–683.
 32. Steinberger B, Coleman TA. Multiple complications of IVIg therapy in a patient with Guillain-Barré syndrome. *Am J Hematol* 2001;67:59.
 33. Go RS, Call TG. Deep venous thrombosis of the arm after intravenous immunoglobulin infusion: case report and literature review of intravenous immunoglobulin-related thrombotic complications. *Mayo Clin Proc* 2000;75:83–85.
 34. Caress JB, Hobson-Webb L, Passmore LV, Finkbiner AP, Cartwright MS. Case-control study of thromboembolic events associated with IV immunoglobulin. *J Neurol* 2009;256:339.
 35. Van Den Berg LH, Kerkhoff H, Oey PL, et al. Treatment of multifocal motor neuropathy with high dose intravenous immunoglobulins: a double blind, placebo controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;59:248–252.
 36. Mariette X, Chastang C, Louboutin J-P, et al. A randomized clinical trial comparing interferon-alpha and intravenous immunoglobulin in polyneuropathy associated with monoclonal IgM. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63:28–34.

Fordította: *Dr. Szalárdy Levente*