

Behandling med intravenöst immunglobulin vid neurologiska sjukdomar

Deskriptiv studie av effekter ur patientens och sjukvårdens perspektiv

ANNE WINTZELL, AT-läkare, Helsingborgs lasarett
TOMMY ERIKSSON, docent, forskningsapotekare, Apoteket AB Sjukhusapoteket, Universitetssjukhuset i Lund; ledamot i läkemedelsrådet och terapigrupp neurologi, Region Skåne
tommy.eriksson@apoteket.se

ANDERS LUNDGREN, specialistläkare, neurologiska kliniken, Universitetssjukhuset i Lund; ledamot i terapigrupp neurologi, Region Skåne
JESPER PETERSSON, universitetslektor, överläkare, neurologiska kliniken, Universitetssjukhuset MAS, Malmö; ordförande i terapigrupp neurologi, Region Skåne



Intresset för immunmodulerande terapi inklusive intravenöst immunglobulin (Ig) har ökat vid neurologiska sjukdomar.

Indikationer

Endast diagnosen Guillain-Barrés syndrom är i dag godkänd neurologisk indikation för intravenös Ig-behandling i Sverige. Vid Guillain-Barrés syndrom, kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati och multifokal motorneuropati har kontrollerade kliniska studier visat att intravenöst Ig kan ges som förstahandsterapi [1]. Vid dermatomyosit, myasthenia gravis och Lambert-Eatons myastena syndrom ger studier stöd för användning av intravenöst Ig som andrahandsterapi. Vid demyeliniserande polyneuropati med IgM- eller antimyelinassocierade glykoproteinantikroppar (polyneuropati vid paraproteinemi) och inklusionskroppsmysos (polyneuropati vid paraproteinemi) och inklusionskroppsmysos har effekten rapporterats vara varierande, marginell och inte statistiskt signifikant.

Effekten av intravenöst Ig vid multipel skleros (MS) har studerats i flera kontrollerade studier. Vid skovvist förlöpande MS har fyra kontrollerade studier genomförts [2-5]. Effekt avseende minskad skovfrekvens, ökad andel patienter som förblev skovfria och tendens till minskad handikapputveckling sågs i en metaanalys av dessa studier [6]. När sjukdomen övergått i en sekundär progressiv fas har studier inte visat på någon behandlingstvinst [7]. Placebokontrollerade studier för att undersöka om intravenöst Ig skulle kunna främja remyelinisering i det centrala nervsystemet har genomförts på patienter med MS [8] och optikusneurit [9]. Ingen reversering av neurologiska symtom sågs. För kvinnor med MS som planerar graviditet,

är gravida eller ammar är behandling med intravenöst Ig ett alternativ. Godkända sjukdomsmodifierande läkemedel, beta-interferon och glatirameracetat, ska nämligen inte användas under graviditet och amning, då teratogenicitet och påverkan via modersmjölken inte kan uteslutas. Detsamma gäller för ty-sabri, ett nyare läkemedel med liknande indikation vid MS, som dock inte var registrerat när denna studie genomfördes. Behandling med intravenöst Ig har reducerat skovfrekvens under graviditet och post partum [10, 11].

Fakta om humant immunglobulin för intravenöst bruk

Immunglobulin som ges som läkemedel utvinns ur human plasma. Tillverkningen sker genom fraktionering av plasma från pooler från minst 1 000 givare. Produkten innehåller över 95 procent immunglobulin av G-typ, mindre än 2,5 procent A och mycket små mängder M. Fördelningen av immunglobulin-subklasser motsvarar den i normal human plasma men varierar beroende på plasmapoolens innehåll. IgG₁ dominerar med en andel på 55-70 procent. Produkten genomgår flera reningssteg. Inaktiverings- och elimineringsprocedurer ingår för att, så långt det är möjligt, eliminera risken för virusöverföring.

Verkningsmekanismerna för intravenöst Ig vid neurologiska sjukdomar av autoimmun karaktär är ofullständigt kända [11]. IgG sägs ha immunmodulatoriska egenskaper genom att ingripa i immunsystemet via flera olika mekanismer. Man anser att delvis olika verkningsmekanismer gäller för olika neurologiska sjukdomar. De olika intravenösa Ig-preparaten anses dock vara tämligen likvärdiga avseende biologisk aktivitet trots skillnader avseende osmolalitet, tillsatssämnen och pH. I en dos av 2 g/kg kroppsvikt ökar IgG-nivån i plasma femfaldigt. Efter 3-5 dagar uppnås intra- och extravaskulär jämvikt. Halveringstiden för intravenöst Ig skiljer sig inte från det egenproducerade och är ungefär 18-32 dagar. Intravenöst Ig passerar under de första dygnet även till cerebrospinalvätskan. Efter en vecka är dock halten i cerebrospinalvätska åter normal.

Biverkningar har rapporterats förekomma i varierande frekvens, från högst 10 procent [12] till 42 procent [13]. Huvudvärk, hudreaktioner, aseptisk meningit, anafylaktiska reaktioner och tromboemboliska komplikationer i form av stroke, hjärtinfarkt och lungemboli är exempel på biverkningar.

Studiens syfte

Intravenöst Ig är ett kostsamt läkemedel som används vid väldigt olika neurologiska diagnoser. Syftet med studien var att kartlägga den intravenösa Ig-behandling som ges polikliniskt vid de neurologiska klinikerna i Skåne. Specifikt ville vi studera omfattningen av behandling, diagnos och indikation, biverk-

SAMMANFATTAT

Vår genomgång visar att intravenös immunglobulinbehandling av patienter med neurologisk sjukdom ofta används på indikationer där dokumentationen är begränsad, att den är förenad med betydande kostnader och att många patienter upplever själva behandlingsproceduren som en olägenhet. **Berättigandet av** en sådan behandling ställer stora krav på effektutvärdering. I vår

genomgång upplever patienterna i hög grad behandlingen som värdefull, medan objektiva behandlingsmål och effektutvärdering sällan finns dokumenterade i journalen. **Tydlig dokumentation** i samband med behandlingsstart, innefattande behandlingsmål, utvärderingssätt och tidpunkt för utvärdering, skulle kunna höja kvaliteten och förbättra resursutnyttjandet.

TABELL I. För varje diagnos anges totala antalet patienter i hela journalmaterialet, antalet som har påbörjat eller avslutat behandling under perioden och antalet aktuella patienter vid periodens slut.

Diagnos	Totalt (64)	Påbörjade (10)	Avslutade (14)	Aktuella (50)
Kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati	6	1	0	6
Encefalit	1	0	0	1
Guillain-Barrés syndrom	2	0	1	1
Inklusionskroppsmysit	1	0	0	1
Myasthenia gravis	12	1	1	11
Multipel motorneuropati	2	0	0	2
MS skovvist förlöpande, planerar graviditet, är gravid eller ammar	8	6	2	6
MS skovvist förlöpande	3	0	1	2
MS i sekundärt progressiv fas	4	0	2	2
Multifokal neuropati	1	0	0	1
Oklar inflammatorisk neurologisk sjukdom	1	0	1	0
Optikusneurit	1	0	0	1
Paraneoplastisk neuromyopati och neuropati	1	0	0	1
Polyneuropati	16	2	5	11
Polyneuropati vid paraproteinemi	4	0	1	3
Ryggmärgssjukdom, ospecifik	1	0	0	1

ningar, uppgifter i journalen kring definierat behandlingsmål och metoder för utvärdering av detta. Vi ville också undersöka patientens upplevelse av behandlingen.

MATERIAL OCH METOD

Studien genomfördes vid neurologmottagningarna i Lund, Helsingborg, Kristianstad och Malmö. Dessa sjukhus valdes eftersom de har de största volymerna av neurologisk öppenvård och sannolikt omfattar alla patienter i Region Skåne som får intravenöst Ig på neurologisk indikation. Sjuksköterskor vid respektive neurologmottagning listade de patienter som behandlats med intravenöst Ig polikliniskt vid ett eller flera tillfällen från och med januari 2005 till och med januari 2006.

Journalerna genomlästes, och på förhand definierade uppgifter avseende neurologisk sjukdom och läkemedelsbehandling inhämtades. En pilotstudie av tre journaler genomfördes.

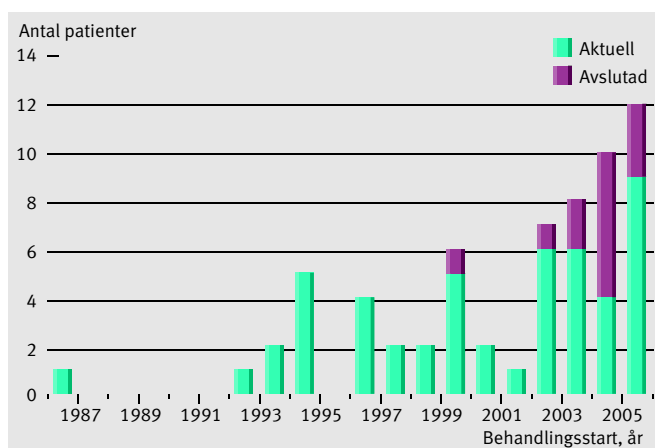
En patientenkät och ett tillhörande informationsblad om studien utformades i samverkan med sjuksköterskorna vid neurologmottagningarna. Enkäten avsåg att ta reda på patientens inställning till behandlingen med intravenöst Ig. Sjuksköterskorna delade ut enkäterna till patienterna efter hand som dessa kom på sina inbokade behandlingar. Patienten ombads att besvara enkäten under pågående behandling och att därefter återlämna den direkt till sjuksköterskan i ett igenklustrat kuvert.

RESULTAT

Under studieperioden behandlades 64 patienter med intravenöst Ig polikliniskt på neurologisk indikation (Tabell I). De doser som gavs varierade mellan 10 och 60 gram per dag, och varje behandlingsomgång pågick mellan en och fem dagar. Intervallet mellan behandlingsomgångarna varierade mellan två och tolv veckor. Årtal för start av terapier som pågick eller avslutades under studieperioden anges i Figur 1. Under perioden har tio patienter påbörjat behandling med intravenöst Ig (Tabell I). Sex av dessa är MS-patienter med skovvist förlöpande sjukdom som planerar graviditet, är gravida eller ammar.

Orsaker till avslutad behandling

Under perioden avslutades 14 behandlingar med intravenöst Ig



Figur 1. Årtal för start av behandling som pågick eller avslutades under studieperioden.

(Tabell I). I sex fall angavs dålig effekt som anledning (Tabell II). I ytterligare tre fall har läkare i journal konstaterat att behandlingen haft dålig effekt. Utsättningen har i dessa fall dock aktualiserats av att patienten skulle genomgå en planerad operation eller hade drabbats av biverkningar eller annan allvarlig sjukdom. Således har dålig effekt av intravenöst Ig konstaterats i nio av 14 fall av utsatt behandling.

Biverkningar

För 21 patienter har 23 olika biverkningar angetts i journaltexten. I flera fall har en patient drabbats av en och samma biverkning vid upprepade tillfällen. Biverkningarna har indelats i tre grupper beroende på allvarlighetsgrad [1] (Tabell III). I en fjärde grupp redovisas de biverkningar som inte definierats av Dalakas [12] och som inte utan svårighet kunnat klassificeras i denna studie.

För nio patienter har det dokumenterats hur biverkningarna åtgärdats. Utsättning av behandling gjordes i ett fall med hudreaktion och i ett fall med frossa, huvudvärk och illamående. Preparatbyte gjordes i ett fall med hudreaktion och i ett fall

TABELL II. Orsaker till avslutande av behandling.

Orsaker till utsättning	Antal patienter och diagnos som behandlats
Dålig effekt	Två patienter med MS i sekundärt progressiv fas. En patient med oklar inflammatorisk neurologisk sjukdom. Tre patienter med polyneuropati, varav en med paraproteinemi.
Biverkningar	Två patienter med polyneuropati.
Annan allvarlig sjukdom tillstött	En patient med Guillain-Barrés syndrom.
MS i samband med graviditet och amning	Två patienter som återgått till tidigare behandling efter genomgången graviditet och avslutad amning
Annan orsak	En patient med skovvist förlöpande MS som varit behandlingsomöjlig och uteblivit från inbokade behandlingar. En patient med polyneuropati som skulle genomgå planerad höftledsoperation. En patient med myasthenia gravis som gör ett behandlingsuppehåll. Av vilken anledning och hur länge har inte kunnat utläsas.

TABELL III. Typer av biverkningar av intravenöst Ig som rapporterats till läkare och sjuksköterska och antal patienter som drabbats.

Biverkningens svårighetsgrad	Typ av reaktion (antal patienter)
Allvarlig	Anafylaktisk reaktion ¹ (1) Känsla av tryck och spänning över bröstet ¹ (1) Hjärtinfarkt ¹ (1)
Medelsvår	Hudreaktion (5) Meningeal retning (1) Serös meningit med nackstyvhet och huvudvärk (1)
Lindrig	Huvudvärk (9) Illamående och eventuell kräkning (4) Frossa (1) Muskelvärk, lindrig (2) Ledvärk ² (1) Förkylningskänsla ² (1) Influensaliknande symtom ² (1)
Svårklassificerad	Känsla av att inte få luft (1) Vätskeretention (1) Dimsyn (1) Ont i ögonen (1) Tyngdkänsla i benen (1) Kraftlöshet, svårt att gå och stå (1) Nedsatt aptit (1) Inkontinens (1) Blodtrycksfall (1) Yrsel (1)

¹ Samtliga allvarliga biverkningar drabbade en och samma patient.
² Klassificerad inom detta projekt.

med meningeal retning. Premedicinering med antihistamin och kortison gjordes i två fall efter hudreaktion respektive allergisk/anafylaktisk reaktion. Dossänkning har angetts i tre fall med huvudvärk och långsammare infusionstakt och i ett fall med huvudvärk, yrsel och illamående. I ett fall med illamående och kräkning lade man till ett antiemetikum. En patients

FAKTA 1

Behandlingsmål som dokumenterats vid insättning av intravenöst Ig.

- Minska risken för nya optikusneuriter
- Lindra allvarliga bulbära symtom tills effekt ses av tymektomi och nyinsatt azatioprin
- Försöka åstadkomma remyelinisering i synnerven, då det vore en stor vinst att få tillbaka åtminstone en del av synen
- Fortsatt symtomfrihet och att förhindra skov före graviditet. Stabilisera läget och minska hastigheten i den sekundära progressen. Tidigare behandlad med Betaferon, som inte har effekt i detta stadium av sjukdomen.

biverkning kan ha åtgärdats på mer än ett sätt, t ex genom att kombinera dossänkning med minskad infusionshastighet.

Behandlingsmål och -motiv

I fem av 64 journaler hade man definierat och dokumenterat mål när man startade behandlingen. Hur dessa mål uttrycktes anges i Fakta 1. I 23 av 64 journaler fanns motiv till intravenös Ig-behandling angivna. Dessa kan indelas i fyra olika grupper. Biverkningar/komplikationer av tidigare behandling uppgavs i nio fall vara huvudmotivet. För åtta av patienterna var planering av graviditet, pågående graviditet eller amning motivet. I tre fall hänvisade man till aktuella vetenskapliga studier. I ytterligare tre fall angavs något speciellt symtom eller en diagnos som motiv.

Risk-nytta och svårighet med utvärdering

I sex fall av 64 gick det att utläsa att läkare och patient inte hade samma uppfattning om nyttan av behandlingen. I ett av dessa fall framgick tydligt att läkaren ansåg att behandlingens effekt var dålig och inte motiverade fortsättning. Detta diskuterades mellan läkare och patient, och diskussionen dokumenterades. De potentiella riskerna med behandlingen betonades också av läkare. En av dessa patienter fick sin behandling utsatt under perioden. I fem fall av 64 fanns det dokumenterat att läkaren ansåg att det var svårt att utvärdera effekten av intravenös Ig-behandling (Tabell IV).

Patienternas uppfattning om behandlingen

Totalt svarade 35 av patienterna (70 procent) på enkäten. Bortfall beror på språksvårigheter, hög ålder och inläggning på avdelning. De symtom som besvärade patienten mest före behandlingsstart redovisas i Tabell V. Av de patienter som svarat angav 70 procent att de fått betydlig eller total symtomlindring med intravenös Ig-behandling. De som angav att symtomen kvarstod men var något lindrigare efter insättning av intravenös Ig-behandling uppgav diagnoserna demyeliniserande polyneuropati (två patienter), polyneuropati (fyra patienter), myasthenia gravis, MS och inflammatorisk ryggmärgssjukdom. 91 procent angav att behandlingen var viktig eller mycket viktig för att lindra symtomen, och 46 procent ansåg att behandlingen medförde mätliga eller stora olägenheter.

Som olägenheter har patienterna framfört, förutom biverkningar, svårigheter med att vara borta från arbetet och att ta sig till sjukhus samt att leva sitt liv styrt av behandlingscykeln. 88 procent av patienterna ansåg att behandlingen var viktig eller mycket viktig för att förhindra försämring, och samma andel var nöjda eller mycket nöjda med behandlingen.

DISKUSSION

Vår genomgång av intravenösa Ig-behandlingar vid de neurologiska mottagningarna i Skåne visar att dessa till stor del ges

TABELL IV. Beskrivning av de fem patienter där läkare uttryckt svårigheter med att utvärdera behandlingseffekt. Alla fall avser polyneuropati utom ett (det första) som avser MS i sekundärt progressiv fas.

Hur svårighet med effektutvärdering uttryckts	Fortsatt eller avslutad behandling
1999 »Svårt att värdera effekten. Dock är patienten själv övertygad om att hon är starkare och fungerar bättre.«	Avslutad 2005
»Mot bakgrund av patientens rätt obetydliga objektiva symtom är effekten svårdokumenterad.«	Utsattes september 2004. Återinsattes februari 2005, funktionsbedömning före och upprepade gånger efter behandling visade förbättrade testvärden
2001«Patient med demyeliniserande polyneuropati som reagerat gynnsamt på behandling men där samtidig behandling mot hypotyreos pågått; svårt att särskilja den eventuellt gynnsamma effekten av varje enskild behandling.«	Fortsatt
»Subjektivt upplever patienten betydlig förbättring av både gångförmåga och balans. För mig som inte känner patienten är det svårt att objektivisera denna förbättring ...«	Fortsatt
2003 »Cirka 30 g en gång per månad planeras. Det svåra blir att utvärdera behandlingen.«	Avslutad 2005

TABELL V. Symtom som patienten ansåg var mest besvärande innan behandling med intravenöst Ig insattes. Ett och samma symptom kan ha angivits av mer än en patient.

Diagnos enligt patienten (antal)	Symtom som var mest besvärande före behandlingsstart
Kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati (2)	Domningar i ben, fötter, armar och händer, koordinationssvårigheter med balansrubning
Guillain-Barrés syndrom (1)	Brännande smärtor och stickningar i ben och fötter; snubblar
Hjärninflammation (1)	Yrsel, ostadighet
Myasthenia gravis (10)	Ögonlocks förlamning; dubbelseende; synproblem; »slappt« tal; sväljningsproblem; svårt att tala, tugga mat och svälja; andningsproblem, svaghet i benmuskulaturen, svaghet i ben och armar; muskelsvaghet, stelhet i nacke, händer och ben.
Multipel motorneuropati (1)	Rörelsehindrad; kunde inte gå; allmän svaghet
MS (5)	Reaktion på stickstället; huvudvärk (extrem); trötthet; gångsvårigheter; ostadighet; diabetes; depression.
Optikusneurit (1)	Upprepade inflammationer som gjort att synen reducerats till ljus- och mörkerseende
Polyneuropati (13)	Känselförlust i händer, ben och fötter; droppfot på båda fötterna; svaghet; dålig koordination i fötter, ben, händer; yrsel i stående; muskelsvaghet (nästan »lam«); gångsvårigheter; oförmåga att gå; svaghet i benen, fort uttröttad; muskelsvaghet i fötterna; stickningar runt munnen; balanssvårigheter; stickningar i händer och fötter; domningar i händer och fötter; svettningar, frossa; domningar/stickningar i nästan hela kroppen; dubbelseende; stelhet i fötterna; snubblade på vänster fot; smärta i benen.
Ryggmärgssjukdom, inflammatorisk (1)	Försämrade rörelseförmåga

på indikationer där dokumentationen är mycket begränsad och effekten inte säkert påvisad. Detta är i överensstämmelse med tidigare rapporter [1]. Andelen behandlingar på sådana indikationer sjönk dock under studiens gång från 50 procent till 42 procent. Förutom en slumpeffekt skulle det kunna antyda en ökande stringens i synen på intravenös Ig-behandling. Att andelen patienter med Guillain-Barrés syndrom var låg förklaras av att dessa oftast erhåller behandling på sjukhus i samband med den akuta vården.

För patienter med svår, progredierande neurologisk sjukdom kan både patient och läkare uppfatta intravenös Ig-behandling som ett alternativ som är värt att pröva trots brist på vetenskaplig dokumentation. Då behandlingen inte är riskfri och av många patienter i vår studie upplevs som besvärlig och

dessutom är mycket dyr (årskostnad 50 000 till 1 miljon kronor i vår studie, baserat på dosering angiven i resultatdelen) är det i sådana fall av stor vikt med en tydlig effektutvärdering.

Vår studie visar på svårigheter att sätta upp behandlingsmål, utvärdera behandlingseffekt, kommunicera bristande behandlingseffekt och sätta ut behandling. Endast i få fall fanns behandlingsmål dokumenterat vid insättning, och i många fall fanns inte någon effektutvärdering dokumenterad. Under studietiden avslutades sex behandlingar med bristande effekt som huvudorsak, medan fem behandlingar där läkaren bedömde att bristande effekt förelåg fortsatte på grund av annan uppfattning hos patienten, dvs i nästan hälften av fallen där bristande effekt noterats fortsatte behandlingen. Det är möjligt att det i dessa fall varit lättare att uppnå konsensus kring behandlings-

effekt och avbrytande av behandling om ett behandlingsmål varit definierat och effekten kontinuerligt utvärderats och dokumenterats.

Patienterna i vår studie upplevde – i högre grad än förväntat utifrån den vetenskapliga dokumentationen – att behandlingen hade betydelse för att lindra symtom och förhindra försämring. Förutom en uppenbar möjlighet till inflytande från placeboeffekt påverkas detta resultat sannolikt av att enkäten besvarades av patienter som till största delen stod kvar på behandlingen. Trots att nästan hälften av patienterna upplevde behandlingen som besvärlig var nästan 90 procent totalt sett nöjda eller mycket nöjda med behandlingen. Några allvarliga biverkningar noterades inte, och de biverkningar som dokumenterats står i proportion till vad som rapporterats i andra studier [12, 13].

KONKLUSION

Patienterna i vår studie var nöjda med behandlingen i en grad som inte motsvaras av den vetenskapliga dokumentationen. Optimering av total kostnad–nytta torde kunna ske med mer konsekvent användning av tydliga behandlingsmål och effektutvärderingar.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in autoimmune neuromuscular diseases. *JAMA* 2004; 291(19):2367-75.
- Fazekas F, Strasser-Fuchs S, Nahler G, Deisenhammer F, Mamoli B. Randomised placebo-controlled trial of monthly intravenous immunoglobulin therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet*. 1997;349:589-93.
- Achiron A, Gabbay U, Gilad R, Hasin-Baer S, Barak Y, Gornish M, et al. Intravenous immunoglobulin treatment in multiple sclerosis. Effect on relapses. *Neurology*. 1998; 50(2):398-402.
- Sorensen PS, Wanscher B, Jensen CV, Schreiber K, Blinkenberg M, Ravnborg M, et al. Intravenous immunoglobulin G reduces MRI activity in relapsing multiple sclerosis. *Neurology*. 1998;50:1273-81.
- Lewanska M, Siger-Zajdel MS, Selmaj K. No difference in efficacy of two different doses of intravenous immunoglobulins in MS: clinical and MRI assessment. *Eur J Neurol*. 2002;9:565-72.
- Sorensen PS, Fazekas F, Lee M. Intravenous immunoglobulin G for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a meta-analysis. *Eur J Neurol*. 2002;9:557-63.
- Hommes OR, Sorensen PS, Fazekas F, Maas Enriquez M, Koelmel HW, Fernandez O, et al. A randomized placebo-controlled trial of intravenous immunoglobulin in secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet*. 2004;364:1149-55.
- Noseworthy JH, O'Brian PC, Weisenker BG, Weis J, Petterson TM, Erickson BJ, et al. Intravenous immunoglobulin does not reverse established weakness in MS. *Neurology*. 2000;55(8):1135-43.
- Noseworthy JH, O'Brian PC, Petterson TM, Weis J, Stevens L, Petterson WK, et al. A randomized trial of intravenous immunoglobulin in inflammatory demyelinating optic neuritis. *Neurology*. 2001;56(11):1514-22.
- Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovis-Tourniaire P, Graimaud J, Moreau T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 1998;339:285-91.
- Achiron A, Kishner I, Dolev M, Stern Y, Dulitzky M, Schiff E, et al. Effect of intravenous immunoglobulin treatment on pregnancy and post-partum-related relapses in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2004; 251:1133-7.
- Dalakas MC. The use of IVIg in the treatment of autoimmune neuromuscular diseases: evidence-based indications and safety profile. *Pharmacol Ther*. 2004;102:177-93.
- Wittstock M, Benecke R, Zettl U. Therapy with intravenous immunoglobulins: complications and side-effects. *Eur Neurol*. 2003;50:172-5.