

Intravenøs IgG-behandling av nevromuskulære sykdommer

Sammendrag

Bakgrunn. Intravenøs behandling med høyrenset IgG (IVIG) er brukt ved en rekke neurologiske tilstander.

Materiale og metode. Grunnlaget for artikkelen er et ikke-systematisk søk i databasen PubMed med utvalgte artikler basert på forfatterenes kunnskap og erfaring innen nevromuskulære sykdommer.

Resultater. Det er best dokumentert effekt av intravenøs IgG-behandling ved akutt og kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyradikulonevropati, multifokal motorisk nevropati og akutt forverring av myasthenia gravis. Det finnes kun mindre studier som støtter forsøksvis intravenøs IgG-behandling ved andre nevromuskulære sykdommer som Lambert-Eatons myastenisk syndrom, paraproteinemisk nevropati, nevropati forårsaket av vaskulitter, inflammatoriske myopati, og autoimmunt stivhetssyndrom.

Fortolkning. Intravenøs IgG-behandling har en rekke virkninger på immunsystemet. Det er begrenset dokumentasjon for effekt av slik behandling ved flere nevromuskulære sykdommer.

Christian A. Vedeler
christian.vedeler@helse-bergen.no
Neurologisk avdeling
Haukeland universitetssykehus
5021 Bergen
og
Institutt for klinisk medisin
Universitetet i Bergen

Svein Ivar Mellgren
Neurologisk avdeling
Universitetssykehuset Nord-Norge
og
Institutt for klinisk medisin
Universitetet i Tromsø

Roald Omdal
Seksjon for klinisk immunologi
Medisinsk divisjon
Stavanger universitetssykehus
og
Institutt for indremedisin
Universitetet i Bergen

Torberg Torbergesen
Neurologisk avdeling
Universitetssykehuset Nord-Norge

Jan Aasly
Neurologisk avdeling
St. Olavs hospital
og
Institutt for nevromedisin
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

Intravenøs IgG-behandling (IVIG) er behandling med høyrenset IgG fremstilt fra plasma fra flere tusen blodgivere. Preparatet brukes som lavdoserterapi, dvs. 300–500 mg/kg, til pasienter med primær eller sekundær immunsvikt. Som høydoserterapi, dvs. i dose 1–2 g/kg, har behandlingen antiinflammatorisk effekt ved en rekke neurologiske, hematologiske, revmatologiske og dermatologiske tilstander (1). Det er tidligere utgitt europeiske retningslinjer for bruk av intravenøs IgG-behandling av neurologiske sykdommer (2). Målet med denne artikkelen er å gi en kort oversikt over bruk av slik behandling ved nevromuskulære sykdommer og hva som foreligger av dokumentasjon for effekt (tab 1).

Materiale og metode

Grunnlaget for artikkelen er et ikke-systematisk søk i databasen PubMed med utvalgte artikler, basert på forfatterenes kunnskap og erfaring innen feltet. Vi gir dessuten vår vurdering av bruken av intravenøs IgG-behandling ved nevromuskulære sykdommer.

Virkningsmekanismer

IgG har en antigenbindende F(ab)₂-del og en Fc-reseptor (FcR)-bindende del. Begge deler

av IgG har sannsynligvis en antiinflammatorisk effekt. Siden intravenøs IgG inneholder polyklont IgG, kan dette via sin F(ab)₂-del virke som antiidiotypiske antistoffer og dermed nøytralisere patogene IgG-antistoffer. Intravenøs IgG kan også via sin F(ab)₂-del binde til løselige og membranbundne molekyler som er involvert i immunregulering, slik som T-cellerreseptor, cytokiner og komplementfaktorer. IgG kan via sin Fc-del binde til FcRn, som finnes på endotelceller, og derved øke nedbrytningen av patogene IgG-antistoffer. Intravenøs IgG kan også via sin Fc-del binde seg til aktiverende FcR på makrofager og hemme antistoffmediert fagocytose og celledrap. Den viktigste immunregulerende funksjonen er sannsynligvis oppregulering av inhiberende FcRIIb, noe som også vil redusere makrofagenes aktivitet. Intravenøs IgG inneholder anriket glykosylert IgG, som øker oppreguleringen av FcRIIb (3) (fig 1).

Guillain-Barrés syndrom

Den vanligste formen for Guillain-Barrés syndrom er akutt inflammatorisk demyeliniserende polyradikulonevropati. Dette er som regel en postinfeksjons tilstand med progredierende pareser som når en platåfase innen fire uker. Plasmautskiftning med fjerning av 4–5 plasmavolum i løpet av en periode på 1–2 uker er anbefalt (4). Randomiserte studier har vist likeverdig behandlingsrespons av plasmautskiftning, intravenøs IgG-behandling og en kombinasjon av disse, dvs. en bedring på om lag ett poeng på en funksjonskala fra 0 (frisk) til 6 (død) etter fire ukers behandling (5). IgG-dosen har vært totalt 2 g/kg fordelt over 2–5 dager.

Pasienter med akutt inflammatorisk demyeliniserende polyradikulonevropati som kommer til sykehus med progredierende pareser innen to uker etter sykdomsdebut,

Hovedbudskap

- Intravenøs IgG-behandling (IVIG) har en rekke virkninger på immunsystemet
- Det foreligger begrenset dokumentasjon av effekten ved intravenøs IgG-behandling som immunmodulerende behandling ved flere nevromuskulære sykdommer
- Behandlingen er enkel å dosere og har generelt lite bivirkninger, men er kostbar

bør enten behandles med plasmautskiftning eller gis intravenøs IgG-behandling. Det samme gjelder hvis sykehistorien er lengre enn to uker, og pasienten fortsatt har progredierende pareser. Hvis pasienten har nådd platåfasen, er det vanligvis ikke indikasjon for slik behandling. Hvis imidlertid pasienten har ligget 2–3 uker i platåfasen med uttalte pareser og uten bedring, kan ny behandling være aktuell, slik en mindre studie tyder på (6). Skulle pasienten få residiv med økende pareser, er det også indikasjon for ny terapi.

Det finnes ingen randomiserte studier av intravenøs IgG-behandling ved lette grader av akutt inflammatorisk demyeliniserende polyradikuloneuropati eller ved Miller-Fishers syndrom. Dette er varianter av Guillain-Barrés syndrom med god prognose og der immunterapi vanligvis ikke anbefales. Slik terapi kan imidlertid vurderes hvis pasientene har progredierende symptomer og funn.

Kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyradikuloneuropati

Ved denne tilstanden er det som regel langsomt progredierende pareser utover åtte uker, men i enkelte tilfeller kan sykdommen starte akutt. Sykdommen kan være monofasisk, men oftest er den kronisk remitterende med forverringsepisoder. Den kan kreve ulike former for langvarig immunterapi, slik som kortikosteroider, plasmautskiftning eller intravenøs IgG-behandling. Disse behandlingsformene er sannsynligvis likeverdige (7). Lettere former, som ikke influerer på dagliglivets aktiviteter, behøver vanligvis ikke behandling med immunterapi.

Randomiserte studier med intravenøs IgG-behandling har vist behandlingsrespons hos pasienter med moderate til alvorlige pareser, dvs. bedring på ett poeng på en funksjonskala fra 0 (frisk) til 6 (død) etter én

måneds behandling (7, 8). Vi anbefaler at det hos slike pasienter initialt bør startes behandling med intravenøs IgG i dosering 2g/kg fordelt over 2–5 dager, alternativt plasmautskiftning. Intravenøs IgG-behandling er vanligvis mest praktisk, fordi pasientene kan trenge gjentatte behandlinger. I en langtidsstudie ble intravenøs IgG gitt i dose 1g/kg hver 3. uke (8). Hvis pasientene responderer på en intravenøs IgG-behandling anbefales at ny behandling kan forsøkes ved eventuell senere forverring av sykdommen. Hvis det er behov for ytterligere behandlinger, kan intervall på ca. fire uker ofte være nødvendig. Imidlertid kan man ofte trappe ned IgG-dosen over tid. Hvis det ikke registreres bedring av paresene, bør behandlingen seponeres. Det er vår erfaring at det ofte er nødvendig med annen immunterapi i tillegg, slik som prednisolon og azatioprin.

Multifokal motorisk nevropati

Dette er en demyeliniserende motorisk multipel mononeuropati med konduksjonsblokk med utfall fra minst to motoriske nerver. Randomiserte studier med intravenøs IgG-behandling har vist bedring av muskelstyrke hos 78 % av pasientene som fikk behandling, mot 4 % av dem som ikke fikk behandling, målt etter 28 dager, men ingen sikker effekt på funksjonsevne (9). Pasientene responderer vanligvis ikke på steroider eller plasmautskiftning, men azatioprin eller annen immunsuppressiv behandling kan forsøkes. Vi anbefaler at intravenøs IgG-behandling kan forsøkes med samme dosering og oppfølging som ved kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyradikuloneuropati.

Paraproteinemisk nevropati

Paraproteinemi eller monoklonal gammopati påvises ved serumimmunoelktroforese.

Paraproteinemisk nevropati er vanligvis en meget langsomt progredierende distal demyeliniserende polyneuropati. Nevropatien er som regel vesentlig sensorisk og kan medføre sensorisk ataksi. De fleste pasientene har såkalt monoklonal gammopati av usikker betydning. Slike pasienter kan ha IgM-antistoffer rettet mot myelinassosiert glykoprotein. Pasienter med monoklonal gammopati må utredes og følges opp med tanke på malign sykdom. På grunn av beskjedne nevropatisyntomer trenger de fleste pasientene med paraproteinemisk nevropati ingen immunterapi.

En randomisert studie med intravenøs IgG-behandling har vist behandlingsrespons hos pasienter med IgM-polyneuropati (10). Det finnes ingen randomiserte studier av effekt av slik behandling ved IgA- eller IgG-paraproteinemisk nevropati. Vi mener at man ved paraproteinemisk nevropati med raskt progredierende symptomer og funn som fører til funksjonshemming, kan forsøke immunterapi som ved kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyradikuloneuropati.

Paraneoplastisk nevropati

Paraneoplastisk nevropati er immunologisk betinget som følge av kreft, oftest småcellet lungekreft. Ulike former for nevropati kan være paraneoplastisk, men den klassiske formen er subakutt sensorisk nevronopati. Pasientene har ofte en smertefull asymmetrisk aksonal nevropati, ofte i forbindelse med paraneoplastisk encefalomyelitt, for eksempel ved limbisk encefalitt. Den viktigste behandlingen er behandling av underliggende kreft.

Det foreligger kun kasusrapporter, som angir usikker effekt av intravenøs IgG-behandling ved paraneoplastisk nevropati (11, 12) og slik behandling kan foreløpig ikke anbefales.

Nevropati forårsaket av vaskulitt

Nevropati forårsaket av systemiske og ikke-systemiske vaskulitter blir oftest behandlet med kortikosteroider. I de senere år er slik behandling gjerne blitt kombinert med azatioprin, metotreksat, cyklofosamid eller rituximab. Flere kasusrapporter beskriver effekt av intravenøs IgG-behandling når tradisjonell behandling ikke har hatt effekt. Dette gjelder bl.a. nevropati ved Churg-Strauss' syndrom, systemisk lupus erythematosus og Sjögrens syndrom (13, 14).

Det finnes ingen randomiserte studier av intravenøs IgG-behandling av vaskulittnevropati eller sensorisk ganglionitt. Vi mener likevel at slik behandling kan forsøkes, i dose 2g/kg fordelt over 2–5 dager når annen behandling ikke har gitt effekt.

Nevromuskulære transmisjonsykdommer

Lambert-Eatons myastenisk syndrom er en presynaptisk motorisk nevropati som hos ca.

Tabell 1 Effekt av intravenøs IgG-behandling av nevro-muskulære sykdommer. Tabellen bygger på forfatternes vurderinger og er modifisert etter Provan og medarbeidere (1). Ja = Effekt bekreftet i flere randomiserte studier. Usikker = Kun mindre studie(r). Nei = Ingen god dokumentasjon

Sykdom	Behandlingseffekt	
	Kort tid	Lang tid
Akutt inflammatorisk demyeliniserende polyradikuloneuropati	Ja	Nei
Kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyradikuloneuropati	Ja	Usikker
Multifokal motorisk nevropati	Ja	Usikker
Paraproteinemisk nevropati	Usikker	Nei
Paraneoplastisk nevropati	Nei	Nei
Vaskulittnevropati	Usikker	Nei
Lambert-Eatons myastenisk syndrom	Usikker	Nei
Nevromyotoni	Nei	Nei
Mysthenia gravis	Ja	Nei
Polymyositt	Usikker	Nei
Dermatomyositt	Usikker	Nei
Inklusjonslegememyositt	Nei	Nei
Postpoliosyndrom	Usikker	Nei
Autoimmunt stivhetssyndrom	Usikker	Nei

60% er assosiert med småcellet lungekreft. Pasientene har ofte proksimale pareser, som starter i underekstremitetene. Kalsiumkanalantistoffer kan påvises i ca. 85% av tilfellene. En randomisert studie har vist kortvarig effekt på muskelstyrke av intravenøs IgG-behandling (totalt 2 g/kg) (15). Det er ikke utført langtidsstudier, og det anbefales derfor at man er tilbakeholden med bruk av intravenøst IgG ved Lambert-Eatons myastenisk syndrom. Ved paraneoplastisk Lambert-Eatons myastenisk syndrom er behandling av lungekreft viktigst, og sannsynligvis vil kjemoterapi også ha immunsuppressiv effekt ved Lambert-Eatons myastenisk syndrom. Som symptomatisk behandling brukes 3,4-diaminopyridine, eventuelt i kombinasjon med pyridostigmin. Hvis slik terapi ikke fører frem, kan behandling med prednisolon og azatioprin forsøkes.

Nevromyotoni er en annen presynaptisk motorisk nevropati som i ca. 25% av tilfellene er paraneoplastisk. Pasientene har grove fasikulasjoner og kramper i muskulatur som skyldes hyperekситabilitet av perifere nerver. Kaliumkanalantistoffer kan påvises hos 30–50%. Effekten av intravenøs IgG-behandling er usikker (16, 17), og slik behandling kan ikke anbefales. Behandling av underliggende kreft er viktig, likeså symptomatisk behandling med antiepileptika, og hvis slik terapi ikke fører frem, kan behandling med prednisolon og azatioprin forsøkes.

Myasthenia gravis affiserer den muskulære endeplate, og ca. 15% av pasientene har tymom. Pasientene har fluktuerende pareser i skjelettmuskulatur og ca. 85% har antistoffer mot acetylkolinreseptor. Randomiserte studier ved akutt forverring av myasthenia gravis har vist en bedring i sammenlagt styrke- og utmattelseskår etter 14 dagers intravenøs IgG-behandling, men ingen effekt ved stabil sykdom (18). Ved sammenlikning med plasmautskiftning er det ikke vist noen forskjell.

Vi anbefaler at intravenøs IgG-behandling, i dose 2g/kg fordelt over 2–5 dager, brukes på lik linje med plasmautskiftning ved akutt forverring. Ved stabil sykdom bør man bruke annen immunterapi hvis nødvendig, som for eksempel prednisolon og azatioprin, og symptomatisk behandling med pyridostigmin. Intravenøs IgG-behandling kan brukes på lik linje med plasmautskiftning preoperativt før tymektomi (19).

Inflammatoriske myopati

Ved polymyositt og dermatomyositt er det symmetriske, hovedsakelig proksimale pareser. Ved dermatomyositt er det i tillegg hudforandringer. Muskelbiopsi viser inflammasjon, og kreatinkinasenivået i serum er forhøyet. Elektromyografi viser myopatiske forandringer. En åpen studie (20) og noen kasesrapporter (21, 22) har rapportert bruk av intravenøs IgG-behandling ved polymyositt (totalt 2g/kg), der den åpne stu-

dien viste bedring i muskelstyrke og redusert kreatinkinasenivå, og at prednisolondosen kunne reduseres.

Ved dermatomyositt er intravenøs IgG-behandling (totalt 2g/kg) sammenliknet med prednisolon i én randomisert studie (23), der de IgG-behandlede pasientene ble bedre basert på symptomer og muskelstyrke. Det finnes også en retrospektiv undersøkelse (24) og kasesrapporter (25, 26) som tyder på at slik behandling, sammen med prednisolon, har effekt.

Inklusjonslegememyositt opptrer hyppigst hos eldre menn og gir distal affeksjon i armene og proksimal affeksjon i beina. Kreatinkinasenivået i serum kan være normalt eller lett forhøyet, og elektromyografi kan vise denervasjon i tillegg til myopati. Mindre studier med intravenøs IgG-behandling, alene eller i kombinasjon med prednisolon, har ikke vist signifikant effekt, bortsett fra hos noen få pasienter som fikk forbedret svelgfunksjon (27–29).

Vi mener at intravenøs IgG-behandling kan vurderes som tilleggsbehandling hos pasienter med polymyositt og dermatomyositt, der annen immunterapi ikke har hatt effekt. Det finnes ikke grunnlag for å anbefale slik behandling hos pasienter med inklusjonslegememyositt.

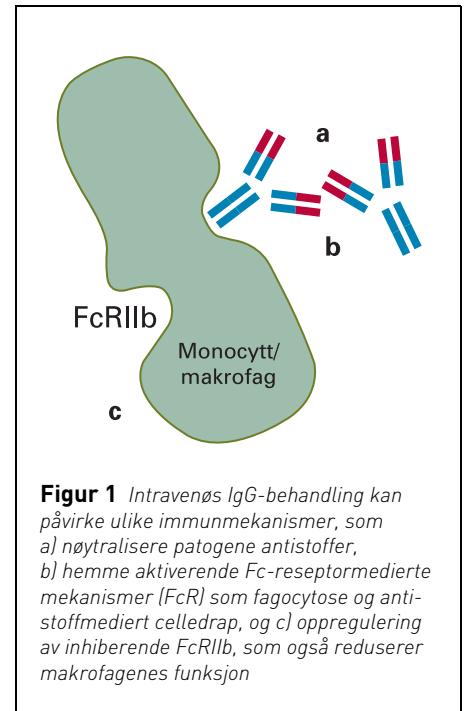
Postpoliosyndrom

Postpoliosyndrom innebærer progredierende pareser som opptrer minst ti år etter akutt poliomyelitt. I tillegg ses ofte økende atrofi, økt trettbarhet og smerter. En av to randomiserte studier viste effekt av intravenøs IgG-behandling (totalt 2 g/kg) på muskelstyrke, fysisk aktivitet og subjektiv opplevelse av bedring (30), mens den andre studien viste bedring av smerter og livskvalitet, men ikke av pareser (31). Det er ikke utført langtidsstudier. Vi anbefaler tilbakeholdenhet med bruk av intravenøs IgG-behandling ved postpoliosyndrom.

Autoimmunt stivhetssyndrom

Symptomene ved denne tilstanden starter gradvis med økende smerter og stivhet, fortrinnsvis i aksial muskulatur. Elektromyografi viser kontinuerlig aktivitet i paraspinal og abdominal muskulatur. Sykdommen er ofte assosiert med forekomst av glutamatdekarboksylaseantistoff og diabetes, men kan også være paraneoplastisk og være assosiert med onkonevralt antistoffer.

En randomisert studie har vist bedring ved intravenøs IgG-behandling hos pasienter med autoimmunt stivhetssyndrom og antistoffer mot glutamatdekarboksylase (32). Kortikosteroider kan også være effektiv behandling, men kan være vanskelig å kombinere med diabetes. Symptomatisk behandling med diazepam, baklofen og/eller gabapentin bør forsøkes. Vi mener at intravenøs IgG-behandling kan forsøkes hos pasienter med uttalt funksjonsutfall som ikke responderer godt på symptomatisk behandling.



Figur 1 Intravenøs IgG-behandling kan påvirke ulike immunmekanismer, som a) nøytralisere patogene antistoffer, b) hemme aktiverende Fc-reseptormedierte mekanismer (FcR) som fagocytose og antistoffmediert celledrap, og c) oppregulering av inhiberende FcR1Ib, som også reduserer makrofagens funksjon

Intravenøst IgG eller plasmautskiftning?

Ved plasmautskiftning trenger man innleggelse av sentralvenøst dobbeltlumen dialysekateret. Intravenøst IgG administreres via venekanyle. Siden intravenøst IgG kan inneholde små mengder IgA, er det mulighet for anafylaktisk reaksjon hvis pasienten har medfødt IgA-mangel, noe som om lag 1–2% av skandinaver har. Derfor bør det først foretas immunglobulinkvantitering. Behandlingen må starte så tidlig som mulig ved akutt inflammatorisk demyeliniserende polyradikulonevropati med progredierende pareser for å hindre respiratorbehandling, og da bør man, hvis man velger intravenøs IgG-behandling, ikke vente på immunglobulinsvar.

Både intravenøs IgG-behandling og plasmautskiftning kan gis til gravide og ammende. IgG går over placenta og utskilles i morsmelk. Hyperviskositet ved intravenøs IgG-behandling kan forverre hjertesvikt og nyresvikt. Hos slike pasienter, og hos pasienter med økt risiko for tromboembolisk sykdom, bør man derfor overveie plasmautskiftning først, eventuelt gi intravenøs IgG-behandlingen over fem dager. Hivpositive pasienter bør ikke behandles med plasmautskiftning pga. kontaminasjon av apparatur, og hos slike pasienter må intravenøs IgG-behandling gis. Begge behandlingstyper kan brukes hos barn, men hos små barn bør intravenøs IgG-behandling foretrekkes da det er en mindre belastende behandling. Det samme gjelder pasienter med akutt inflammatorisk demyeliniserende polyradikulonevropati med uttalt autonom affeksjon. Hos pasienter som har hatt plasmautskiftning, og som så får residiv, kan man velge intravenøs IgG-behandling som neste alternativ. Halveringstiden for IgG er ca. 30 dager, og ved

utilfredsstillende effekt av intravenøs IgG-behandling eller residiv, vil således plasmautskiftning kunne fjerne gjenværende IgG.

Doseringer og bivirkninger

Intravenøs IgG doseres vanligvis over fem dager, dvs 0,4g/kg/dag, men det kan også gis over to dager, dvs. 1g/kg/dag. Det foreligger én studie ved Guillain-Barrés syndrom som viste en viss, men ikke statistisk signifikant bedring hos pasienter som fikk intravenøs IgG 0,4g/kg i seks dager sammenliknet med dem som fikk slik behandling i tre dager. Blant dem som trengte respirator, var det imidlertid en statistisk signifikant bedring ved seks dagers behandling (33).

Preparatet infunderes langsomt i begynnelsen for å unngå komplikasjoner. Frysninger, hodepine, feber, oppkast, allergiske reaksjoner, kvalme, artralgi, lavt blodtrykk og moderate smerter i nedre del av ryggen kan av og til forekomme. Hos slike pasienter bør preparatet infunderes langsommere og gis over fem dager, eventuelt annenhver dag. Vanligste bivirkning er hodepine (ca. 25–50%), som kan behandles med paracetamol eller et ikke-steroid antiinflammatorisk middel. Det er ikke rapportert overføring av virus med intravenøs IgG-behandling.

Konklusjon

Det foreligger begrenset dokumentasjon av effekten av intravenøs IgG-behandling ved nevromuskulære sykdommer. Effekten er best dokumentert ved akutt og kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyradikulonevropati, multifokal motorisk nevropati og akutt forverring av myasthenia gravis. Preparatet er enkelt å dosere og gir generelt lite bivirkninger, men er kostbart. Vi etterlyser flere kliniske effektstudier og kostnadsanalyser. Ved slik kostbar behandling er det viktig å ha helseøkonomiske betraktninger i mente.

Oppgitte interessekonflikter: Christian Vedeler, Svein Ivar Mellgren og Torberg Torbergsen har mottatt reisetilskudd fra Octapharma eller Baxter for deltakelse på internasjonal(e) vitenskapelig(e) kongress(er). De øvrige forfatterne har ingen oppgitte interessekonflikter.

Litteratur

1. Provan D, Chapel HM, Sewell WAC et al. Prescribing intravenous immunoglobulin: summary of

- Department of Health guidelines. *BMJ* 2008; 337: 990–2.
2. Elovaara I, Apostolski S, van Doorn P et al. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin treatment of neurological diseases. *Eur J Neurol* 2008; 15: 893–908.
 3. Nimmerjahn F, Ravetch JV. Anti-inflammatory actions of intravenous immunoglobulin. *Annu Rev Immunol* 2008; 26: 513–33.
 4. Raphael JC, Chevret S, Hughes RAC et al. Plasma exchange for Guillain-Barre syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002; nr. 2, CD001798.
 5. Hughes RA, Raphael JC, Swan AV et al. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barre syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006; nr. 1: CD002063.
 6. Farcas P, Avnum L, Frisher S et al. Efficacy of repeated intravenous immunoglobulin in severe unresponsive Guillain-Barre syndrome. *Lancet* 1997; 350: 13.
 7. Eftimov F, Winer JB, Vermeulen M et al. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, nr. 1: CD001797.
 8. 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: 136–44.
 9. van Schaik IN, van den Berg LH, de Haan R et al. Intravenous immunoglobulin for multifocal motor neuropathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005; nr. 2: CD004429.
 10. Comi G, Roveri L, Swan A et al. A randomised controlled trial of intravenous immunoglobulin in IgM paraprotein associated demyelinating neuropathy. *J Neurol* 2007; 247: 1370–7.
 11. Uchuya M, Graus F, Vega F et al. Intravenous immunoglobulin treatment in paraneoplastic neurological syndromes with antineural autoantibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60: 388–92.
 12. Keime-Guibert F, Graus F, Fleury A et al. Treatment of paraneoplastic neurological syndromes with antineuronal antibodies (Anti-Hu, Anti-Yo) with a combination of immunoglobulins, cyclophosphamide, and methylprednisolone. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 479–82.
 13. Levy Y, Uziel Y, Zandman GG et al. Intravenous immunoglobulins in peripheral neuropathy associated with vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1221–3.
 14. Takahashi Y, Takata T, Hoshino M et al. Benefit of IVIG for long-standing ataxic sensory neuropathy with Sjögren's syndrome. *Neurology* 2003; 60: 503–5.
 15. Bain PG, Motomura M, Newsom-Davis J et al. Effects of intravenous immunoglobulin on muscle weakness and calcium-channel autoantibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 1996; 47: 678–83.
 16. Ishii A, Hayashi A, Ohkoshi N et al. Clinical evaluation of plasma exchange and high dose intravenous immunoglobulin in a patient with Isaacs' syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 840–2.
 17. Alessi G, De Reuck J, De Bleecker J et al. Successful immunoglobulin treatment in a patient with neuroomyotonia. *Clin Neurol Neurosurg* 2000; 102: 173–5.
 18. Gajdos P, Chevret S, Toyka KV. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008; nr. 1: CD002277.
 19. Jensen P, Bril V. A comparison of the effectiveness of intravenous immunoglobulin and plasma exchange as preoperative therapy of myasthenia gravis. *J Clin Neuromuscul Dis* 2008; 9: 352–5.
 20. Cherin P, Pelletier S, Teixeira A et al. Results and long term follow up of intravenous immunoglobulin infusions in chronic, refractory polymyositis: an open study with thirty-five adult patients. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 467–74.
 21. Cherin P, Piette JC, Wechsler B et al. Intravenous gamma globulin as first line therapy in polymyositis and dermatomyositis: an open study in 11 adult patients. *J Rheumatol* 1994; 21: 1092–7.
 22. Danieli MG, Malcangi G, Palmieri C et al. Cyclosporin A and intravenous immunoglobulin treatment in polymyositis/dermatomyositis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 37–41.
 23. 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.
 24. Al-Mayouf SM, Laxer RM, Schneider R et al. Intravenous immunoglobulin therapy for juvenile dermatomyositis – efficacy and safety. *J Rheumatol* 2000; 27: 2498–503.
 25. Sansome A, Dubowitz V. Intravenous immunoglobulin in juvenile dermatomyositis – four year review of nine cases. *Arch Dis Childhood* 1995; 72: 25–8.
 26. Tsai MJ, Lai CC, Lin SC et al. Intravenous immunoglobulin therapy in juvenile dermatomyositis. *Zhonghua Min Guo Xiao Erke Yi Xue Hui Za Zhi* 1997; 38: 111–5.
 27. Dalakas MC, Sonies B, Dambrosia J et al. Treatment of inclusion-body myositis with IVIG: a double-blind, placebo controlled study. *Neurology* 1997; 48: 712–6.
 28. Walter MC, Lochmuller H, Toepfer M et al. High-dose immunoglobulin therapy in sporadic inclusion body myositis: a double-blind, placebo-controlled study. *J Neurology* 2000; 247: 22–8.
 29. Dalakas MC, Koffman B, Fujii M et al. A controlled study of intravenous immunoglobulin combined with prednisone in the treatment of IBM. *Neurology* 2001; 56: 323–7.
 30. Gonzalez H, Sunnerhagen KS, Sjöberg I et al. Intravenous immunoglobulin for post-polio syndrome: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2006; 5: 493–500.
 31. Farbu E, Rekand T, Vik-Mo E et al. Post-polio syndrome patients treated with intravenous immunoglobulin: a double-blinded randomized controlled pilot study. *Eur J Neurol* 2007; 14: 60–5.
 32. Dalakas MC, Fujii M, Li M et al. High-dose intravenous immune globulin for stiff-person syndrome. *N Engl J Med* 2001; 345: 1870–6.
 33. Raphael J-C, Chevret S, Harboun M et al. Intravenous immune globulins in patients with Guillain-Barre syndrome and contradictions to plasma exchange: 3 days versus 6 days. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 235–8.

Manuskriptet ble mottatt 22.6. 2009 og godkjent 17.6. 2010. Medisinsk redaktør Petter Gjersvik.