

## Faktaark om substitusjonsbehandling med humant intravenøst immunoglobulin (IVIG)

---

**Varemerkenavn: USA** Bivigam; Carimune NF; Cuvitru; Flebogamma DIF; GamaSTAN S/D; Gammagard; Gammagard S/D Less IgA; Gammagard S/D [DSC]; Gammaked; Gammaplex; Gamunex-C; Hizentra; Hyqvia; Octagam; Privigen

**Varemerkenavn: Canada** Cuvitru; Gamastan S/D; Gammagard Liquid; Gammagard S/D; Gamunex; Hizentra; IGIVnex; Octagam 10%; Panzyga; Privigen

### Hovedpunkter

- IVIG er ikke et universalmiddel; det er en behandling som kun brukes under legebehandling for tilbakevendende, alvorlige infeksjoner
- Den er dyr og sjelden
- Den kan ha alvorlige bivirkninger (se under)
- Den er et godt alternativ for visse pasienter med WM

### Introduksjon

Waldenströms makroglobulinemi (WM) er et non-Hodgkin lymfom og kreft i immunsystemet som er definert av høye nivåer av IgM i blodet og WM-celler (også kjent som lymfoplasmacytiske celler) i benmargen. Det er fem grunnleggende immunoglobuliner (Ig) eller antistoffer, proteiner som hjelper kroppen å bekjempe infeksjoner: IgG, IgA, IgM, IgD, og IgE. Mange pasienter med WM har lave nivåer av «ikke-involverte» immunoglobuliner IgA og IgG, som vedvarer til tross for behandling av sykdommen. Disse lave immunoglobulinnivåene resulterer ikke alltid i gjentatte, alvorlige infeksjoner, men lavere nivåer av IgA og IgG kan være assosiert med sykdomsprogresjon til WM hos personer som har IgM-MGUS. Videre kan tilbakevendende eller alvorlige infeksjoner, spesielt bihulebetennelse eller lungebetennelse, sees hos mange pasienter med WM.

### Hvordan skjer dette hos pasienter med WM og hva er disse immunoglobulinene?

IgM er det første antistoffet som reagerer under infeksjon. Selv om det finnes høye nivåer av monoklonale (identiske antistoffer fra en cellelinje) IgM i WM, er det ikke helt forstått om disse klonene av IgM fremdeles reagerer på infeksjon på vanlig måte. IgA spiller en avgjørende rolle i immunfunksjonen til slimhinnene, for eksempel luftveiene og mage-tarmkanalen. IgG er den vanligste typen antistoff som finnes i serumdelen av blodet og i ekstracellulær væske, noe som gjør det til det viktigste immunoglobulinet

## Faktaark om substitusjonsbehandling med humant intravenøst immunoglobulin (IVIG)

---

som gir beskyttelse mot virus, bakterier og sopp. Cirka 70 % av pasientene med WM har lave nivåer av IgG selv på diagnosetidspunktet. De fleste WM-rettede behandlinger drar ned IgG til et enda lavere nivå. Enten på grunn av non-Hodgkin lymfomet i seg selv eller som en bivirkning av behandlingen, reduseres immunsystemets funksjoner, og det gjør mange pasienter med WM mer utsatt for gjentatte og/eller alvorlige infeksjoner. Pasienter med WM som har gjentatte, alvorlige bihulebetennelser eller bronkialinfeksjoner som krever antibiotika, er den gruppen som drar mest nytte av substitusjonsbehandling med humant intravenøst immunoglobulin (IVIG). IV står for intravenøst og IG for immunoglobulin G (IgG eller gammaglobulin). Noen pasienter er født med lave nivåer av IgG, IgA og IgM (primær hypogammaglobulinemi). WM-pasienter med kronisk lave nivåer av både IgA og IgG har sekundær hypogammaglobulinemi.

### Når blir det gitt IVIG?

Det kan ikke understrekes sterkt nok at ikke alle pasienter med lave nivåer av IgG og/eller IgA har tilbakevendende eller alvorlige infeksjoner. Videre kan tilbakevendende eller alvorlige infeksjoner oppstå uten lave nivåer av IgG eller IgA på grunn av andre årsaker, for eksempel nøytropeni (lave nivåer av en annen type hvite blodlegemer som bekjemper infeksjon) eller undertrykkelse av T-celler. Hunter et al. fant lav IgG og IgA hos WM-pasienter til tross for respons på behandling, inkludert fullstendig remisjon. Spørsmål som onkologer vurderer inkluderer hvilken type infeksjoner pasientene får, hvor ofte de får infeksjonene, og forekommer de i vinterhalvåret? IVIG er ofte indikert for pasienter som har lave nivåer av IgG og som har tilbakevendende infeksjoner - vanligvis bihule og bronkial i vinterhalvåret. Spesielt berørt er også de pasientene der profylaktisk antibiotika (de som er ment for å forhindre sykdom) har mislyktes ved gjentatte infeksjoner, pasienter som har tilbakevendende infeksjoner til tross for riktige vaksinasjoner, eller de med alvorlige infeksjoner som krever intravenøs antibiotika eller sykehusinnleggelse. Hvis infeksjonene bare oppstår i vintermånedene, kan den månedlige IVIG bli stoppet om våren når den høye risikoen for infeksjoner har passert. Det er viktig å merke seg at det mangler kliniske studier for pasienter med WM som har fått IVIG. Det er heller ikke sikkert hvor mye IgG som skal foreskrives. Noen anbefalinger er gjort, men av og til trenger pasienten en høyere dose. Dette er en vurdering som

## Faktaark om substitusjonsbehandling med humant intravenøst immunoglobulin (IVIG)

---

gjøres av onkologen din, noen ganger i samråd med en spesialist på smittsomme sykdommer eller en immunolog.

### Hva er IVIG og hvordan blir det gitt?

IVIG er en behandling som har eksistert i flere tiår og som brukes til å behandle pasienter med mange forskjellige typer sykdommer. IVIGer er produkter som kan henges i en pose for væskeadministrering inn i venene. Fordi det er millioner av forskjellige bakterier og ingen personer har antistoffer mot alle bakteriene, er den beste måten å sikre at IVIG har et bredt utvalg av antistoffer å samle humant plasma (en del av blodet) fra mange mennesker, noe som betyr at disse posene inneholder IgG-antistoffer fra 10 000 - 50 000 sunne menneskelige givere. Produktene inneholder vanligvis mer enn 95 prosent umodifisert IgG, og bare spormengder av immunoglobulin A (IgA) eller immunoglobulin M (IgM). Det er produsert i samsvar med Verdens helseorganisasjons standarder, så resultatet er et svært rent IgG med høy sikkerhet. Firmaer som produserer immunoglobuliner legger til forskjellige stabilisatorer (f.eks. sukrose, glukose, maltose), eller de kan bruke aminosyrer, slik som glycin eller prolin for å forhindre at IgG-molekylene i IVIG klumper seg. Natriuminnholdet i forskjellige produkter varierer også. Produkter for intravenøs bruk (dvs. medisiner som er væsker som administreres direkte i vener med en sprøyte eller et intravenøst kateter) blir referert til som intravenøse immunoglobuliner (IVIG), mens produkter for subkutan bruk (administrert ved injeksjon under huden) blir referert til som subkutan administrasjon (SCIG) av helsepersonell. Det finnes også en intramuskulær variant (injeksjon dypt inn i muskelen) av produktet. IVIG i alle dens varianter er veldig dyrt. Hvis det blir gitt månedlig over et år, kan den årlige kostnaden være \$ 40 000 - \$ 50 000.

Det er viktig å forstå at immunoglobulinet som gis delvis erstatter det kroppen burde lage, men det stimulerer ikke pasientens eget immunsystem til å lage mer immunoglobulin. De fleste immunoglobuliner, enten de er produsert av pasientens eget immunsystem eller gitt i form av IVIG-substitusjon, blir brukt opp eller «metabolisert» av kroppen i løpet av 3-4 uker og må etterfylles. Når IVIG-infusjoner gis én gang i måneden direkte i en blodåre, er det generelt et veldig høyt «topp-nivå» av IgG i blodet rett etter at dosen er gitt, og et lavere IgG-nivå i blodet ved «bunn-nivå» rett før neste dose skal gis. Til sammenligning injiseres SCIG (subkutan Ig) relativt sakte, direkte under

## Faktaark om substitusjonsbehandling med humant intravenøst immunoglobulin (IVIG)

---

huden. Fordi små mengder ofte blir gitt oftere og fordi immunoglobulinet blir absorbert saktere, kan det hende at topp- og bunn-fenomenet forbundet med IVIG ikke blir observert med SCIG. Pasienter som har bivirkninger fra høye topp-nivåer av IgG eller føler seg «utslitt» eller svake før neste IVIG-dose skal gis, kan muligens foretrekke SCIG. SCIG-terapi kan være et alternativ for de pasientene som har problemer med å få venøs tilgang og/eller som har alvorlige, negative reaksjoner på IVIG. Pasienter må holde seg til planen under denne behandlingen og skal ikke «hoppe over doser» eller endre behandlingen uten å konsultere helseteamet.

### **Hva må jeg fortelle helseteamet mitt før jeg begynner IVIG substitusjonsbehandling?**

Informér teamet hvis du er allergisk mot medisiner som dette, eller andre medisiner, matvarer eller andre stoffer (f.eks. latex). Snakk med teamet om hvorvidt du bør få visse vaksiner, da injeksjon av vaksiner samtidig som IVIG-behandling administreres kan øke sjansen for en infeksjon eller kan føre til at vaksinen ikke fungerer så bra. Hvis du er gravid eller ammer, bør du diskutere bruken av denne behandlingen og dens fordeler kontra risiko for babyen din med helseteamet ditt. For intramuskulær injeksjon (IM), bør du fortelle teamet om du har lave blodplater. For intravenøs injeksjon (IV), bør du fortelle helseteamet om det dersom du ikke er i stand til å bryte ned fruktose. Noen av disse immunoglobulinproduktene inneholder sorbitol. Hvis du er på en diett med lite eller ingen natrium, bør du snakke med legen din, da noen av disse produktene inneholder natrium. Hvis du har høyt blodsukker (diabetes), bør du snakke med legen din om hvilke glukosetester som er best å bruke. Forsikre deg om at alle i resten av helseteamet ditt vet at du er på IVIG. Dette inkluderer leger, sykepleiere, apotekere, og tannleger.

### **Hvilke risikoer er det ved IVIG substitusjonsbehandling?**

De fleste pasienter tåler IVIG godt. Bivirkninger (negative) på IVIG rapporteres å oppstå i opptil 5 til 10 prosent av alle IVIG-infusjoner. Bivirkninger er sjeldne hos pasienter som får IVIG regelmessig.

### Potensielle symptomer grunnet behandling:

- Influensalignende symptomer kan oppstå under bruk av IVIG, spesielt hos pasienter med aktive bakterielle infeksjoner og WM. Andre symptomer kan ligne

## Faktaark om substitusjonsbehandling med humant intravenøst immunoglobulin (IVIG)

---

de som følger starten på en infeksjon hos personer med intakt immunfunksjon. Disse symptomene kan omfatte frysninger, feber, rødme, influensalignende muskelsmerter, leddsmerter, generelt ubehag, kvalme, oppkast, og/eller hodepine.

- Hodepine er mer vanlig hos pasienter som har hatt migrene.
- Symptomer kan være spesielt uttalt hvis pasienten får IVIG for første gang. Pasienter med WM bør få antibiotika for eksisterende infeksjoner før de får IVIG for første gang, eller hvis det har gått flere måneder siden pasientens siste intravenøse behandling. I slike tilfeller trenger man bare å utsette behandlingen i en dag eller to, forutsatt at det er rimelig bevis for at infeksjonen reagerer og er under kontroll (f.eks. fravær av alvorlig feber eller andre akutte symptomer). Oppstart av IVIG bør imidlertid ikke utsettes ytterligere hos pasienter som har en infeksjon som ikke har respondert på rutinemessig antimikrobiell behandling.
- Disse symptomene kan minimeres ved å gi IVIG sakte. Å gi paracetamol eller et non-steroid antiinflammatorisk middel (NSAID), for eksempel ibuprofen og/eller korttidsvirkende steroider før IVIG kan også hjelpe og er ofte standard prosedyre.
- Hvis det fortsatt oppstår symptomer, innebærer dette at man vanligvis avbryter infusjonen midlertidig og/eller behandler spesifikke symptomer. Andre transfusjonsreaksjoner er sjeldne, men kan forekomme. Håndtering av disse reaksjonene er utenfor det dette faktabladet kan gi oversikt over.

### Potensielle bivirkninger og reaksjoner på grunn av behandling, og hvordan man kan ta høyde for dem:

- Potensielt alvorlige reaksjoner forekommer hos 1 til 6 prosent av pasientene. Den alvorligste risikoen ved IVIG er trombose (blodpropp), renal (nyre) dysfunksjon og akutt nyresvikt.
- Risikoen for bivirkninger øker med høyere doser av IVIG.
- Mange av de kjente negative bivirkningene vil sannsynligvis oppstå under den første infusjonen, eller den første infusjonen av et nytt produkt etter endring av merkevarer.

## Faktaark om substitusjonsbehandling med humant intravenøst immunoglobulin (IVIG)

---

- Mer enn halvparten av reaksjonene forekommer i løpet av de første timene etter infusjonen.
- Endring fra et godt tolerert produkt til et annet produkt bør unngås når det er mulig, og endringer bør ikke gjøres uten at helseteamet er informert om det.
- Pasienter som starter IVIG-behandling, eller de som bytter mellom produkter, bør følges nøye av en kliniker som er kjent med tegn og symptomer på IVIG-reaksjoner. Lav infusjonshastighet, med gradvis økning i trinn, foreslås for nye pasienter eller når produkter endres.

### Andre mulige hensyn:

- Alvorlige nyreproblemer er blitt observert i forbindelse med human immunoglobulinbehandling. Slike problemer er vanligere hos personer som bruker produkter som inneholder sukrose. Risikoen for nyrene kan forverres hvis du allerede har eksisterende nyreproblemer, høyt blodsukker (diabetes), væsketap (dehydrering) eller lavt blodvolum, en blodinfeksjon eller proteiner i blodet som ikke er normale. Sjansen kan også økes hvis du er 65 år eller eldre, eller hvis du tar andre medisiner som kan skade nyrene.
- For pasienter med WM som har hyperviskositet kan det være en økt risiko for negative bivirkninger. Tromboemboliske komplikasjoner (dyp venetrombøs, lungeemboli) kan oppstå på grunn av hyperviskositet, spesielt hos pasienter som har risikofaktorer som avansert alder, tidligere tromboemboliske hendelser, immobilisering, diabetes mellitus, høyt blodtrykk, dyslipidemi (høy triglyseridkonsentrasjon, lav høy-densitets lipoprotein-kolesterol/HDL-C, og redusert konsentrasjon av lav-densitets lipoprotein-kolesterol/LDL-C) eller de som fikk høy-dose IVIG i rask infusjonshastighet eller overdrevent høy dose. Imidlertid kan negative bivirkninger også forekomme hos personer som mangler predisponerende faktorer. Case-studier har beskrevet bruken av IVIG for kuldeagglutinin sykdom, men effekten har ikke blitt godt karakterisert.
- Lungeproblemer, som transfusjonsrelatert akutt lungeskade (TRALI), har inntruffet med dette legemidlet. Kontakt legen din med én gang hvis du har problemer med å puste, pustebeviser eller en type hoste som er ny eller som forverres.

## Faktaark om substitusjonsbehandling med humant intravenøst immunoglobulin (IVIG)

---

- Dette legemidlet kan øke sjansen for et veldig alvorlig hjerneproblem kalt aseptisk hjernehinnebetennelse. Ring legen din med én gang hvis du opplever hodepine, feber, frysninger, veldig opprørt mage eller oppkast, stiv nakke, utslett, at sterke lys plager øynene, søvnighet eller forvirring.
- Arytmier, som supraventrikulær takykardi og bradykardi, er rapportert hos pasienter med en historie med hjertesykdom under og etter infusjon av immunoglobulin. Selv om det ikke helt er fastslått om arytmi er direkte relatert til immunoglobulin-infusjon, anbefales hjerterovervåking under IVIG-infusjon hos pasienter med en historikk med hjertesykdommer.

### Er det noe annet jeg trenger å vite?

Vaksiner virker kanskje ikke så bra i dagene rett etter at IVIG er gitt fordi IVIG kan blokkere immunforsvaret fra å gi riktig respons på vaksinen. Det er imidlertid viktig å få visse vaksiner, og du er bedre beskyttet hvis du får dem enn hvis du ikke gjør det. Diskuter den beste timingen med legen din.

Hold oversikt over lot-nummeret og datoen du mottok IVIG-infusjonene dine. Dette er viktig for å følge med på hvilke produkter som fungerte best for deg og for å teste dersom du tror du hadde en bivirkning relatert til IVIG.

Hvis et spesifikt merke av IVIG fungerer bra for deg, er det tryggere å ikke bytte med et annet merke.

### Avsluttende merknader

Målet med IVIG substitusjonsbehandling er å gi forsvar mot infeksjon, men ikke alle infeksjoner kan forhindres. På grunn av mangfoldet av kliniske og biologiske trekk observert hos pasienter med WM, blir behandlingsmetoden overfor infeksjoner ofte personlig tilpasset hver enkelt pasient og deretter modifisert etter behov. Ikke alle pasienter med infeksjoner og WM er kandidater for IVIG.

At man har kronisk lave IgG-nivåer betyr ikke automatisk at man er en kandidat for IVIG-behandling. I mange tilfeller kan en WM-pasient med lave IgG-nivåer fortsette å føre et ellers friskt liv, uten å bli påvirket av kronisk bihulebetennelse, lungeinfeksjoner, lungebetennelse, etc. Faktisk klarer mange pasienter seg enten uten relatert

## Faktaark om substitusjonsbehandling med humant intravenøst immunoglobulin (IVIG)

---

behandling, eller kun med nøye observasjon av det medisinske teamet og omhyggelig bruk av vaksiner eller antibiotika når det er nødvendig.

I tilfeller der infeksjoner og dårlig helse vedvarer på grunn av lave immunoglobulinnivåer, bør man konsultere med det medisinske teamet og vurdere om immunoglobulin-substitusjonsbehandling passer på dette tidspunktet.

**MERK: Informasjonen i dette faktaarket er ment til hjelp og opplæring, men det har ikke vært gjennom noen godkjenning i IWMMF og er ikke ment å erstatte profesjonell medisinsk hjelp.**

IWMMF retter takk til Dr. Jorge J. Castillo, Dana-Farber Cancer Institute, for hans revisjon av dette faktaarket.

### Referanser

Hunter ZR, Manning RJ, Hanzis C, et al. IgA and IgG hypogammaglobulinemia in Waldenström's macroglobulinemia. *Haematologica*. 2010; 95(3):470–475. doi:10.3324/haematol.2009.010348

Sánchez-Ramón S, Dhalla F, Chapel H. Challenges in the Role of Gammaglobulin Replacement Therapy and Vaccination Strategies for Hematological Malignancy. *Front Immunol*, 2016; 7:317. Publisert 2016 Aug 22. doi:10.3389/fimmu.2016.00317

Katz U, Achiron A, Sherer Y, Shoenfeld Y. Safety of intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy. *Autoimmun Rev*, 2007 Mar;6(4):257-259. DOI:10.1016/j.autrev.2006.08.011

Guo Y, Tian X, Wang X, Xiao Z. Adverse effects of Immunoglobulin Therapy. *Front Immunol* 2018; 9:1299. doi:10.3389/fimmu.2018.01299

[www.verywellhealth.com/ivig-therapy-for-lymphoma-patients-4126729](http://www.verywellhealth.com/ivig-therapy-for-lymphoma-patients-4126729)

[www.primaryimmune.org/treatment-information/immunoglobulin-therapy](http://www.primaryimmune.org/treatment-information/immunoglobulin-therapy)  
[cillsociety.org/2016/12/immunoglobulins-and-ivig/](http://cillsociety.org/2016/12/immunoglobulins-and-ivig/)

[www.uptodate.com/contents/intravenous-immune-globulin-ivig-beyond-the-basics](http://www.uptodate.com/contents/intravenous-immune-globulin-ivig-beyond-the-basics)