

Effekt av intravenöst immunglobulin (IvIG) hos patienter
med post-polio problematik.

[Immunoglobulin in Patients with Post-polio Syndrome]

Västra Götalandsregionen

Rapport från HTA-Centrum

Post polio Effekt av intravenöst immunglobulin (IvIG) hos patienter med post-polio problematik.

Diarienummer
13561

Frågan ställd av: Professor Katharina Stibrant Sunnerhagen Institutionen för Neurovetenskap och Fysiologi (sekt klin neurovet och rehabilitering) samt poliomottagningen, SU
1a. Patientorganisationerna De Handikappades Riksförbund (DHR) och Riksförbundet för Trafik, Olycksfalls och Polioskadade (RTP)

Ytterligare frågeställare: Prioriteringsrådet

1. Samordnare: Stibrant Sunnerhagen, Katharina

Medarbetare: Anna Danielsson, Jenny Nordin

Övriga medverkande från HTA-centrum och externa granskare:

Annika Strandell, Projektledare, Docent, HTA

Ola Samuelsson, Docent, HTA

Eva Alopeus, Bibliotekschef, Kliniska Centralbiblioteket SU/Sahlgrenska sjukhuset

Therese Svanberg, Bibliotekarie, SU/Sahlgrenska sjukhuset

Micael Nilsson, ekonom, SU/dahlgrenska sjukhuset (numer Varbergs sjukhus)

Granskare:

Ulla Molander,

Docent, Specialist internmedicin och geriatrik, Geriatriska klin, SU/Sahlgrenska sjukhuset

Archenholtz, Birgitta

Leg arbetsterapeut, Med dr, Utredningsledare, Sahlgrenska Universitetssjukhuset.

Föreligger intressekonflikter för förslagsställare eller någon i arbetsgruppen? Professor Katharina Stibrant Sunnerhagen är medförfattare till en av artiklarna som granskats.

AKTUELL SJUKDOM OCH VÅRD

2. Aktuell sjukdom och dess svårighetsgrad:

- a) Risk för förtida död.
- b) Risk för permanent sjukdom eller skada och nedsatt livskvalitet.
- c) Påverkan på funktionsförmåga och hälsorelaterad livskvalitet.

Beskrivning:

I Sverige uppskattar man prevalensen av personer som lever med restillstånd efter polio till kring 20 000. Den akuta polioinfektionen ger i vissa fall kvarvarande förlamningar som kan variera i utbredning och svårighetsgrad. Beroende på vilka motorneuron som har affekterats ter sig situationen olika ut, alltifrån helt ventilatorberoende med tetrapares till en till synes helt opåverkad muskelfunktion, där bara elektromyografisk undersökning (EMG) kan identifiera resterna efter polioinfektionen. Många som har varit sjuka drabbas av så kallade sena effekter av polio (i rapporter varierar förekomsten mellan 50 % - drygt 80 %). Det s.k. postpoliosyndromet innebär att tidigare försvagade muskler blir än svagare och/eller nytillkommen svaghet uppkommer i tidigare upplevt "normal" muskulatur. Därtill finns en ökad uttrötthet, köldintolerans och smärtor från såväl muskler som leder. Dessa nytillkomna besvär leder ofta till förnyad kontakt med hälso- och sjukvården då personen som drabbas inte längre kan lita på sin kropp i olika situationer.

Efter undersökningar och fastläggande av polioengagemang (via anamnes, EMG och muskeltestningar) behöver dessa patienter ofta minska sitt aktivitetsuttag. Fysikalisk behandling med sjukgymnastik (syftande till anpassad träning och smärtlindring) samt ortoser nyttjas. Tillståndet leder till sjukskrivningar (på hel eller deltid), ökat utnyttjande av förflyttningshjälpmedel, färdtjänst, hemtjänst och dylikt. Hela personens livssituation förändras. Idag saknas medicinsk (farmakologisk) behandling av postpoliosyndromet.

2.a) Risk för förtida död? I princip 0

2 b) Risk för permanent sjukdom eller skada och nedsatt livskvalitet?

Det föreligger permanent sjukdom med risk för försämring och därmed påverkan på livskvalitet.

2 c) Påverkan på funktion och livskvalitet?

Det föreligger en uttalad påverkan på funktion och livskvalitet (se nedan)

Thorén-Jönsson AL, Grimby G. Ability and perceived difficulty in daily activities in people with poliomyelitis sequelae. J Rehabil Med. 2001 Jan;33(1):4-11. I denna studie från vår egen verksamhet inkluderades 103 konsekutiva patienter med medelålder 57 år. Av dessa hade 86 % nytillkommen eller ökad muskelsvaghet i tidigare drabbade muskler, Allmän trötthet förelåg hos 81%. Smärta, köldintolerans och nytillkommen svaghet i tidigare "friska" muskler fanns hos 78 %, 59 % respektive 47%. Dessa besvär var associerade med signifikant nedsatt livskvalitet (mätt med SF 36-skalan). Alla domäner (fysiska komponenter, fysisk aktivitet, fysisk roll, kroppslig smärta, allmän hälsa, vitalitet, social roll, emotionell roll, mental hälsa) var nedsatta jämfört med referensvärden för friska svenskar. I andra grupper med polio från Norge och Nederländerna har man funnit liknande resultat.

3. Aktuella sjukdomens prevalens och incidens?

Ingen säker dokumentation av hur många som insjuknat i polio eller har kvarvarande besvär finns vare sig från Sverige eller från något annat land. Man uppskattar antalet patienter med sent uppträdande restillstånd efter polio i Sverige till ca 20 000 individer.

Från Örebro län finns en unik kartläggning av invånarna. Den resulterade i en uppskattad prevalens av postpolio sequelae på 186 per 100.000 (dvs, ca 2 per 1000 innevånare). Av de som

inte hade sökt kontakt med sjukvården, angav 80% nya symtom (Ahlström, Gunnarsson, Leissner & Sjöden: Epidemiology of neuromuscular diseases, including postpolio sequelae, in a Swedish county. Neuroepidemiology 1993;12:262-269).

Mot den bakgrunden är det potentiella antalet patienter med postpoliosyndrom i Västra Götaland och norra Halland 2000-2500 individer.

Idag sker inga nyinsjuknanden i Sverige, men ett tillskott av patienter sker via immigration. Hur många patienter som kommer till Sverige med en viss sjukdom eller med ett funktionshinder finns inte registrerat.

4. Nuvarande handläggning av den aktuella sjukdomen inom slutenvård/primärvård/tandvård?

Vid första utredningsbesöket tas en strukturerad anamnes (baserad på utsända frågeformulär) och utförs en fysisk undersökning. ADL (aktivitet i dagligt liv) och hjälpmedelsbehov kartläggs och bedöms. En särskild andningsscreening och en gånganalys utförs och en allmän kartläggning av rörligheten görs. Utredning av postpolioengagemang fastställs sedan med hjälp av EMG undersökning samt undersökning av muskelstyrka och uthållighet.

Blodprover tas för identifiering av en eventuell ökad nedbrytning av muskulatur. Utifrån behov remitteras patient till Ortopedtekniska avdelningen och till lungmedicin.

Efter denna utredning ges råd om lämplig anpassning av aktivitetsnivå och ges rekommendation av hjälpmedel.

Många av patienterna måste remitteras för fortsatt sjukgymnastisk kontakt då man har behov av smärtlindring och fysikalisk behandling samt träning (där träning i varmvattenbassäng, 34 C, ofta är det bästa alternativet). En del patienter har långa resor, varför det är bättre med behandling på hemmaplan. Av de som är hemmahörande i Göteborg, kan idag endast ett fåtal behandlas på mottagningen p.g.a. resursbrist. Många upplever sin nya situation som väldigt omtumlande och får ofta behov av samtalskontakt med kurator. Kurator behöver också ofta kopplas in när det gäller kontakter med olika myndigheter.

4a. Antal patienter som utreds/behandlas på nuvarande sätt per år?

Vid poliomottagningen i Göteborg är f.n. 650 patienter aktuella (över 750 nybesök har ägt rum sedan 1995). Av dessa är 23 % födda utanför Sverige (jämfört med 13 % av befolkningen i övrigt.)

Under 2006 utfördes 329 läkarbesök (varav 67 nybesök). Sjukvårdande behandling gavs vid 401 tillfällen. Då fick endast 10 % sitt första läkarbesök inom 3 månader. Under 2007 gavs 277 läkarbesök och 446 sjukvårdande behandlingar.

Sjukvårdande behandling bestod i huvudsak av individuell sjukgymnastik på grund av trötthet, svaghet och smärta. Alla nybesök kom till mottagningen inom 3 månader. Dock har personerna sedan fått vänta på den avgörande EMG undersökningen under lång tid.

Bassängträning i grupp bedrivs som friskvård 2 gånger per vecka via mottagningen. Träning i

varm bassäng (34 grader) kan oftast inte ges till dessa personer.

4b. Patientens normala väg genom vården.

Se bilaga 4.

Patienterna upplever sina kontakter med primärvården ofta som otillfredställande då kunskaperna om polio i svensk primärvård är mycket ringa.

Många personer har inte haft kontakt med vården p.g.a. sin tidigare polioinfektion på många år (i princip inte sedan den akuta fasen). Många kommer därför till poliomottagningen på eget initiativ (sk egen remiss)då tyvärr många läkare inte vill remittera patienten till mottagningen eftersom man inte tror att någon behandling kan erbjudas till patienten.

4c. Faktisk väntetid till utredning/behandling i dagar.

Alla nybesök får idag tid till mottagningen inom 3 månader. Väntetiden till EMG (Klin Neurofysiologi, SU) är dock betydligt längre.

Alla patienter som behöver träning i varm bassäng (34 C) kan inte erbjudas detta vare sig i Göteborg eller i VGR i övrigt.

Idag föreligger en brist på sjukgymnaster med kompetens att handlägga neuromuskulära sjukdomar (såsom polio) varför ofta alltför korta behandlingar kan erbjudas.

AKTUELL TEKNOLOGI

5a. Namn, beteckning för aktuell teknologi som detta HTA-projekt avser.

Effekt av intravenöst immunoglobulin (IvIG) hos patienter med post-polio problematik.

5b. Verksamhetens/ HTA-projektgruppens uppfattning om teknologins potentiella värde. Max 1 A4

IvIG-behandling är för första gången en möjlig behandling av sena effekter av poliosjukdomen. Det är ett relativt litet antal patienter som kan vara aktuella för denna terapi. Hos dessa patienter kan dock behandlingen vara av potentiellt stort värde då smärta och trötthet begränsar dessa personers delaktighet och påverkar livskvalitet.

5c. Fokusera frågan för aktuellt HTA-projekt i en mening

Kan IvIG (intravenös immunoglobulin) minska trötthet och smärta eller påverka motorik hos personer med sena effekter efter polio?

5d. Ange PICO

P= Vuxna patienter med sena effekter av polio (minst 1 år efter restitutionsfas). Med effekter menas objektivt verifierad motorisk svaghet och/ eller EMG-verifierad poliopatologi.

I= Immunoglobulin (ingen begränsning av administrationsätt)

C= Placebo, ingen behandling eller annan farmakologisk behandling.

O= Primära utfall: Trötthet (fatigue) Smärta. Sekundära utfall: motorik, (inkl gång, balans muskelstyrka), ADL, QoL.

Komplikationer (risker och biverkningar)

5e. Ämnesord

IvIG, post-polio problematik, post-polio syndrom (PPS), "late effects of polio"

EVIDENSPRÖVNING

6. Systematisk litteratursökning - görs av biblioteket i samråd med projektgruppen och HTA-centrum

Biblioteket utförde under september och oktober 2008 sökningar i databaserna PubMed, Cochrane library, AMED, CINAHL, EMBASE samt ett antal kompletterande HTA-databaser. I tillägg gick biblioteket igenom referenslistor till relevanta artiklar. Sammanlagt identifierades 197 artiklar, varav 194 kunde sorteras bort på abstractnivå. 3 artiklar har granskats och utgör underlag för rapporten. Sökstrategier, inklusions- och exklusionskriterier, limitering och urvalsprocess redovisas i detalj i bilaga 3, tillsammans med referenslistor.

Sökning samt bortsortering av abstracts genomfördes av två bibliotekarier, i samråd med HTA-gruppen och HTA-centrum.

6a-e. Redovisas av biblioteket, bilaga 3

7a. Beskriv kortfattat kunskapsläget för teknologin.

Patienter som tidigare i livet haft en polioinfektion kan utveckla progredierande generell trötthet, muskelsmärta och muskelsvaghet efter flera års symtomfrihet, vanligen efter flera decennier. En tänkbar förklaring till detta postpoliosyndrom är en kvarstående lokal, kronisk inflammation i centrala nervsystemet med successiv denervering där reinervering till slut inte kan kompensera för förlusterna av nervfunktion.

Behandling med höga doser immunoglobulin (IvIG) skulle teoretiskt kunna vara till nytta genom att dämpa den inflammatoriska processen.

Litteratursökningen resulterade i två randomiserade behandlingsstudier (Farbu et al, Gonzales et al) och i en publicerad fallserie (Kaponides et al). I samtliga studier har IvIG givits i hög dos under 2-3 dagar (totalt 90-ca.150 g) vid ett (Farbu et al., Kaponides et al.) eller två tillfällen med tre månaders mellanrum (Gonzalez et al.). Effekten av behandling har utvärderats efter 2-6 månader. Studien av Gonzalez et al. är av god kvalitet och bedöms ha ett högt bevisvärde, den av Farbu et al. har däremot ett lågt bevisvärde och fallserien som publicerats av Kaponides et al. saknar bevisvärde.

Smärta:

Ingen kvarstående positiv effekt observerades.

I en mindre subgrupp av patienter med svår smärta vid behandlingsstart fann man i studien av Gonzalez et al. att smärtan minskade. I studien av Farbu et al. observerades en statistiskt signifikant minskning av smärtans svårighetsgrad (skattad med VAS) och utbredning av smärta (skattad med Pain Drawing Instrument, PDI) efter 3 mån behandling, men den kvarstod inte efter 6 månader.

Trötthet:

Ingen statistiskt signifikant effekt på trötthet observerades i någon av de granskade studierna.

Motorik:

I studien av Gonzales et al uppmättes en statistiskt signifikant ökning av muskelstyrka i den selekterade muskeln och en statistisk signifikant ökning av fysisk aktivitet noterades vid skattning med en fysisk aktivitetsskala, PASE. Däremot observerade man ingen generell ökning av muskelstyrka.

I studierna av Farbu et al och Kaponides et al. observerades inga effekter på muskelstyrka.

Livskvalitet:

I studien av Gonzales et al. förelåg ingen statistiskt signifikant ökning av livskvaliteten som helhet, däremot noterades en statistiskt signifikant ökning av vitalitet. I fallserien av Kaponides et al. observerades en statistiskt signifikant ökning av livskvaliteten enligt SF-36, ffa sub-skalan vitalitet.

ADL:

Eventuella behandlingseffekter på ADL har inte redovisats i någon av studierna.

Komplikationer:

Inga allvarliga biverkningar som bedömts vara relaterade till behandlingen har rapporterats i någon av artiklarna. Däremot sågs en del milda biverkningar enligt nedan.

Gonzales et al rapporterade att huvudvärk, illamående, köldkänsla samt klåda och utslag vid administrationstället förekom i högre utsträckning i den aktiva behandlingsgruppen.

Farbu et al, rapporterade att huvudvärk förekom ofta i båda grupperna, möjligen relaterat till den lumbalpunktion som ingick i protokollet (inte del av behandlingen med immunoglobulin i sig). Frossa och feber sågs i högre utsträckning i den aktiva behandlingsgruppen.

7b. Inkluderade artiklar - bilaga 1

se bilaga 1

7c. Exkluderade artiklar - bilaga 2

Inga artiklar exkluderades efter genomgången av abstrakts (se 6)

8. Pågående vetenskapliga studier?

Enligt Clin. Gov. Trials pågår f.n. inga studier, och HTA-gruppen har heller ingen kännedom om eventuella pågående studier.

9. Vilken specialitetsförening eller sektorsråd rekommenderar teknologin?

IvIG-behandling är för första gången en möjlig behandling av sena effekter av poliosjukdomen. Det är ett relativt litet antal patienter som kan vara aktuella för denna terapi. Hos dessa patienter kan dock behandlingen vara av potentiellt stort värde då smärta och trötthet begränsar dessa personers delaktighet och påverkar livskvalitet.

- a) Socialstyrelsen
- b) Specialistföreningar
- c) Sektorsråd
- d) Annat

Vilken specialistförening eller sektorsråd? Sektorsrådet för rehabiliteringsmedicin har äskat medel för att ge behandling till ett begränsat antal patienter i syfte att kunna styra distributionen och granska effekterna ytterligare.

ETISKA ASPEKTER - dessa skall besvaras efter litteratursökning/läsning

10a. Etiska konsekvenser

Preparatet (IvIG) är en blodprodukt. Detta innebär att risk för blodburen smitta inte kan uteslutas.

Blodprodukter accepteras ej av alla individer, vilket innebär att behandlingen inte kan ges till vissa grupper av patienter.

10b. Riskerar andra patientgrupper eller annan vård att trängas undan till följd av ett införande av den nya teknologin?

Införande av IvIG-behandling kräver en omfördelning av resurser. Detta skulle resultera i att andra patientgrupper eller annan vård som ges idag trängs undan om inte extra resurser tillförs. Patientgruppen med postpoliosyndrom har hittills inte haft tillgång till någon specifik farmakologisk behandling.

ORGANISATIONEN

11a. När kan den nya teknologin börja användas?

IvIG-behandling av postpoliosyndrom skulle kunna startas idag om tillräckliga resurser fanns. Dessa finns inte för närvarande.

Om behandlingen skall införas krävs tillskott av tid för sjukvårdande personal (ca 8 sjukskötersketimmar/ behandlingsdag) och för administrativa servicefunktioner. Ev skall man överväga blodprover före och efter för att kartlägga risker/påverkan av blodprodukt, graviditetstest bör göras av fertil patient.

Under en behandlingsdag behövs en sköterska som ansvarar för behandlingen av fyra patienter. Läkare måste finnas tillgänglig i beredskap på sjukhuset. Behandlingen ges intravenöst med droppräknare hos ”dagpatient”. Droppräknare finns men behöver kontrolleras och kalibreras regelbundet. Plats för sängar måste säkerställas då patienten måste ges möjlighet att vila (många är muskeltrötta och orkar inte sitta under en hel dag, infusionen pågår i ca 6 timmar). Innan och efter behandling bör kartläggning av funktion och aktivitet göras liksom mätning av livskvalitet och upplevd trötthet.

Alla resultat bör läggas in i en databas så att effekt av behandlingen kan följas. Hur ofta en person behöver ny behandling för att inte försämrats är oklart.

11b. Används teknologin på andra sjukhus i VGR eller Sverige?

IvIG behandlig ges f.n. i privat regi vid Mälargården i Sigtuna. Patienterna betalar vårdkostnaden själva men får läkemedlet utskrivet på rabatterat recept. Personer som är skrivna i Västra Götaland har använt sig av denna möjlighet.

Kostnaderna för läkemedlet (Xepol®, dvs. humant immunoglobulin för intravaskulärt bruk) debiteras sedan hemortslandstinget/regionen där patienten är folkbokförd. Storleken på dessa kostnader är idag oklara för VGRs del.

11c. Medför nya teknologin enligt projektgruppen konsekvenser för personalen?

Frånsett en teoretisk risk för stickskador hos personal och risk som vid hantering av andra blodprodukter har den nya behandlingen inga negativa konsekvenser för personalen (under förutsättning av personal och lokalresurser tillförs i erforderlig omfattning)

12. Påverkan för andra kliniker eller servicefunktioner på sjukhuset eller i övriga VGR?

Införande av IvIG-behandling ökar behovet av patientresor och övernattning för patienter boende utanför pendlingsavstånd till poliomottagningen.

Behandlingen påverkar inga andra kliniker/mottagningar i VGR mer än ett eventuellt minskat behov av sjukgymnastik i efterförloppet.

EKONOMI - Dessa skall besvaras efter litteratursökning/läsning

13. Nuvarande kostnader?

Omhändertagandet av patienter med postpoliosyndrom innefattar kostnader för läkarbesök, sjukvårdande behandling och övrig vård, liksom kostnader för sjukresor och inkomstbortfall i samband med hälso- och sjukvårdskontakter. Kostnader för inkomstbortfall på grund av nedsatt/ytterligare försämrade arbetskapacitet är svåra att beräkna.

14. Förväntade kostnader med nya teknologin?

Se bilaga (= Ekonomibilagan).

Läkemedel (Xepol® i polioförpackning) 30 g /dag x 3 dagar, ger en kostnad på 36.000 SEK/behandling

Om samtliga patienter med postpoliosyndrom i VGR (2500) ges 2 behandlingar med Xepol® blir kostnaden för läkemedlet 18 mKr (3 behandlingar kostar 27 mKr).

Om alla nya patienter som uppskattas komma till postpoliomottagningen ges 2 behandlingar blir läkemedelskostnaden 1,8 mKr.

Därtill kommer kostnader för personal, dagvård inkl.matkostnader, resor och eventuella övernattningskostnader. Dessa kostnader har inte beräknats.

15. Totala kostnadsförändringar?

Se 14.

16. Finns utrymme för merkostnader inom egen budget? (verksamhet/område/sjukhus)

Nej.

17. Finns hälsoekonomiska analyser?

Nej.

OBESVARADE FRÅGESTÄLLNINGAR

18. Viktiga vetenskapliga kunskapsluckor?

I dagsläget finns bara en kontrollerad behandlingsstudie av hög kvalitet. Även om resultaten pekar på vissa positiva effekter så saknas ännu kunskap om eventuella effekter är bestående och av vilken eller vilka grupper av patienter med postpoliosyndrom som då kan ha nytta av behandlingen.

Vi saknar idag även kunskap om vilka doser som är optimala och med vilka intervall behandlingen i så fall skall ges.

Eventuella långtidseffekter av behandlingen har inte studerats, och verkningsmekanismerna är fortfarande inte klarlagda.

19. Finns det inom er verksamhet intresse för att initiera studier inom området?

Ja.

Nästa steg i utvärderingen av IvIG-behandling av postpoliosyndrom bör vara en ny randomiserad, kontrollerad behandlingsstudie med placebo/aktiv substans med tillägg av träning i bägge studiegrupperna. En sådan studie bör då ha upprepade mätningar av utfallsvariablerna för klarläggande av tidsförloppet när eventuellt nya upprepade

behandlingsomgångar ska ges.

Vi vill också undersöka aktiveringen av motorneuronen. En sådan studie kan göras i samarbete med Klinisk Neurofysiologi.

SAMMANFATTNING

20. Sammanfattning

• PICO

P= patienter med sena effekter av polio (minst 1 år efter restitutionsfas). Med effekter menas objektiv verifierad motorisk svaghet och/ eller EMG-verifierad polio patologi.

Begränsas till vuxna, dvs. 18 år och över.

I= Immunoglobulin (ingen begränsning av administrationsätt)

C= Placebo eller ingen behandling eller annan farmakologisk behandling.

O= Primära utfall: Trötthet, Smärta. Sekundära utfall motorik (inkl gång, balans muskelstyrka), ADL, QoL. Komplikationer (risker och biverkningar)

Övriga begränsningar

Språk: Engelska, skandinaviska.

Studietyp: Alla studietyper inkluderas dock inte fallserier med färre än 10 patienter.

Frågeställning:

Effekt av intravenöst immunglobulin (IvIG) hos patienter med post-polio problematik. Kan IvIG minska trötthet och och smärta eller påverka motorik hos personer med sena effekter efter polio?

Studerad patientnytta och risker:

I de studier som finns visas ingen effekt på trötthet, viss övergående effekt på smärta samt i en studie observeras viss effekt på motorisk funktion i enskild muskel och aktivitet. Inga allvarliga biverkningar finns redovisade och de lindrigare biverkningar som har ägt rum har inte föranlett att man har varit tvungen att avbryta behandling (eller bryta koden för studien).

Etiska frågeställningar:

Inga större etiska problem föreligger men preparatet är en blodprodukt vilket medför att risk för blodburen smitta inte kan uteslutas. Blodprodukter accepteras ej av alla, vilket innebär att vissa patientgrupper exkluderas från behandlingen.

Ekonomiska aspekter:

Jämfört med kostnaderna för många nya läkemedel är den totala kostnaden för IvIG-behandling till denna patientkategori måttlig. Kostnaden för en behandling är ca 36 000 SEK.

HTA-Centrum
Röda Stråket 8
413 45 GÖTEBORG
Tel: 031-342 15 56

E-post: hta-centrum@vgregion.se

, från HTA-Centrum
http://www.fou.nu/is/hta_vgr/document/report/13561

Utlåtande från Kvalitetssäkringsgruppen

Immunglobulinbehandling vid Postpoliosyndrom

HTA Kvalitetssäkringsgruppen har ett uppdrag att yttra sig över genomförda HTA i Västra Götalandsregionen. Yttrande skall innefatta sammanfattning av frågeställning, samlat evidensläge, patientnytta, risker, ekonomiska och etiska aspekter för den studerade teknologin.

Denna HTA-rapport har genomförts på begäran av Program och prioriteringsrådet, PPR samt Patientorganisationerna De handikappades riksförbund (DHR) och Riksförbundet för trafik, olycksfall och polioskadade (RTP).

HTA-rapporten har tagits fram av en arbetsgrupp utsedd av Professor Katharina Stibrant-Sunnerhagen Institutionen för Neurovetenskap och Fysiologi (Sekt Klin Neurovet och Rehabilitering) samt Poliommottagningen, SU. Hon har själv ingått i gruppen tillsammans med Anna Danielsson, Sjukgymnast, Sahlgrenska Universitetssjukhuset och Jenny Nordin, Läkare, Rehabiliteringsmedicin, SU.

Stödpersoner från HTA-centrum: Annika Strandell, projektledare, docent, Ola Samuelsson, docent, Eva Alopaeus, bibliotekschef och Therese Svanberg, bibliotekarie.

Granskning av HTA-rapporten: Rapporten och åberopad och förtecknad litteratur har granskats av Ulla Molander, docent, och Birgitha Archenholtz, med.dr.

Slutsatser har diskuterats vid möten mellan HTA-centrum och HTA-projektgruppen.

Ett utlåtande har tagits fram, diskuterats och fastställts vid HTA-kvalitetssäkringsgruppens möte 2009-02-25.

Frågeställning:

Har intravenöst immunglobulin (IvIG) positiva effekter hos patienter med post-polio syndrom?

Specifika frågor:

1. Kan IvIG minska trötthet hos patienter med sena effekter av polio?
2. Kan IvIG minska smärta hos patienter med sena effekter av polio?
3. Kan IvIG påverka motorik hos patienter med sena effekter av polio?

PICO:

P = Vuxna patienter med sena effekter av polio (definition: nytillkomna symtom och fynd minst 1 år efter restitutionsfas). Med fynd menas objektivt verifierad motorisk svaghet och/ eller EMG-verifierad poliopatologi.

I = Immunoglobulin (ingen begränsning av administrationssätt)

C = Annan farmakologisk behandling, placebo eller ingen behandling.

O = Primära utfall: Trötthet ("fatigue"), smärta.

Sekundära utfall: Motorik (inkl gång, balans muskelstyrka), ADL, QoL, komplikationer (risker och biverkningar)

Resultatet av HTA-processen:

Metod och målgrupp:

Patienter som tidigare i livet haft polio kan utveckla progredierande generell trötthet, muskelsmärta och muskelsvaghet efter flera års symtomfrihet, vanligen efter flera decennier. Man har hitintills saknat effektiv behandling för detta s.k. post-polio syndrom.

En tänkbar förklaring till utvecklingen av dessa symtom är en lokal kronisk inflammation i centrala nervsystemet med successiv denervering där reinervering till slut inte kan kompensera för förlusterna av nervfunktion.

Behandling med höga doser immunoglobulin (IvIG) skulle teoretiskt kunna vara till nytta genom att dämpa den inflammatoriska processen. Effekterna av IvIG-behandling har värderats i detta HTA-arbete.

Evidensläge för studerad patientnytta:

Utvärderat i två kontrollerade studier, en med högt och en med lågt bevisvärde, samt i en fallserie som saknar bevisvärde.

Trötthet: Inga positiva effekter observerades.

Det föreligger ett otillräckligt vetenskapligt underlag avseende eventuella effekter på trötthet ("fatigue"). (Evidensgrad 4).

Smärta: Ingen kvarstående positiv effekt observerades. I en mindre subgrupp av patienter med svår smärta fann man i studien med högt bevisvärde att smärtan minskade.

Det föreligger ett otillräckligt vetenskapligt underlag avseende eventuell effekt på smärta. (Evidensgrad 4).

Muskelstyrka: I studien med högt bevisvärde observerades en övergående ökning av muskelstyrkan.

Det föreligger ett otillräckligt vetenskapligt underlag för en bestående ökning av muskelstyrkan vid behandling med IvIG. (Evidensgrad 4).

Livskvalitet: Det vetenskapliga underlaget avseende eventuella effekter av IvIG-behandling på livskvalitet är otillräckligt. (Evidensgrad 4).

Risker: Inga allvarliga biverkningar av IvIG-behandling redovisades i de tre studier som är publicerade. Då IvIG är en blodprodukt innebär detta teoretiskt att risker kan föreligga.

Etiska aspekter:

Det är mycket tveksamt att införa en behandling i rutinsjukvård för vilken det vetenskapliga underlaget för patientnyttan är otillräckligt och där eventuella risker under längre tids behandling är ofullständigt klarlagda.

Ekonomiska aspekter

Kostnaden för IvIG är relativt hög, ca 36 000 SEK per behandling.

HTA-centrum sammanfattning och bedömning av utredningen

Det föreligger ett otillräckligt vetenskapligt underlag för effekter av IvIG-behandling av patienter med postpoliosyndrom för introduktion i rutinsjukvård.

För HTA-kvalitetssäkringsgruppen Göteborg 2009-02-25

Christina Bergh
Ordförande

HTA-kvalitetssäkringsgruppen:

Eva Alopaeus
Åsa Axelsson
Mikael Nilsson
Hans Hedelin

Lennart Jivegård
Anders Larsson
Annika Melander-Dahlberg
Ola Samuelsson

Henrik Sjövall
Annika Strandell

Statement from the Regional HTA Centre of the Western Region in Sweden

Immunoglobulin in Patients with Post-polio Syndrome

The Regional Health Technology Assessment Centre (HTA-centrum) of the Western Region in Sweden (Region Västra Götaland, VGR) has the task to make statements on HTA reports carried out in VGR. The statement should summarise the question at issue, level of evidence, efficacy, risks, and economical and ethical aspects of the particular health technology that has been assessed in the report.

The Regional Council of Programme and Priority in VGR (PPR), the Swedish Disability Forum (DHR) and The Swedish Association of Survivors of Traffic Accidents and Polio (RTP) requested the present HTA.

A working group under the chairmanship of professor Katharina Stibrant-Sunnerhagen at the Institution of Neurosciences and Physiology, Sahlgrenska University, Göteborg, Sweden, and the Outpatient Clinic for Patients with Polio, Sahlgrenska University Hospital, Göteborg, Sweden, produced the HTA report. The other members of the working group were Anna Danielsson, physiotherapist, Department of Physiotherapy, and Jenny Nordin, MD, Department of Rehabilitation Medicine, both at Sahlgrenska University Hospital, Göteborg, Sweden.

The participants from the HTA centre were Annika Strandell, MD, PhD, Ola Samuelsson MD, PhD, and Therese Svanberg, information specialist.

Ulla Molander, MD, PhD and Birgitta Archenholz, MD have critically appraised the report.

Question at issue:

Does intravenous immunoglobulin (IvIG) have positive effects in patients with post-polio syndrome?

Specific questions:

1. Does IvIG reduce fatigue in patients with post-polio syndrome?
2. Does IvIG reduce musculoskeletal pain in patients with post-polio syndrome?
3. Does IvIG improve muscle strength in patients with post-polio syndrome?

PICO:

P = Adult patients with post-polio syndrome (definition: new or increased muscle weakness, fatigue, and musculoskeletal pain one year or longer after acute poliomyelitis). Muscle weakness must be objectively verified by test of muscle strength or diagnosed by typical EMG-poliopathology.

I = Immunoglobulin (any kind of treatment regimen)

C = Other pharmacological intervention, placebo or no treatment.

O = Primary outcome variables: Fatigue. Musculoskeletal pain.
Secondary outcome variables: Muscular function (including walking ability, balance, muscle strength), ADL, QoL, complications (risks and adverse effects).

Summary of the health technology assessment:

Method and patient category:

Some individuals with a previous acute poliomyelitis infection can much later in life experience a progressive degree of fatigue, muscle pain and muscle weakness. These symptoms usually develop many years, often decades, after the acute infection. A possible explanation to the development of this syndrome is the presence of a local, chronic inflammation in the central nervous system with an ongoing progressive denervation of motor neurons to a point when reinnervation no longer can keep up with the denervation. This leads to an insufficient compensation with loss of motor neuron function, and a subsequent loss of muscle strength and many times the development of musculoskeletal pain.

There has been no pharmacological treatment available for this, so called, post-polio syndrome.

Treatment with high doses of intravenous immunoglobulin (IvIG) could theoretically be beneficial by reducing the inflammatory process. The effects of IvIG-therapy have been evaluated in this HTA-report.

Level of evidence:

The systematic literatures search identified two randomised, controlled trials (RCTs) of IvIG-therapy. One of these RCTs was of high scientific quality, whereas the other one was of low scientific quality. The literatures search also identified one uncontrolled case series report.

Fatigue: No effects were observed.

The scientific documentation of potential effects on fatigue is insufficient (Level of evidence 4).

Musculoskeletal pain: A temporary, but transient, positive effect was observed. In the RCT of high quality a reduction of pain was observed in a small subgroup of patients characterised by severe pain at start of treatment.

The scientific documentation of potential effects on musculoskeletal pain is insufficient (Level of evidence 4).

Muscle strength: In the RCT of high quality a temporary, but transient, increase in strength was observed.

The scientific documentation of a consistent, positive effect on muscle strength is insufficient (Level of evidence 4).

Quality of life (QoL): The scientific documentation of potential effects on QoL by IvIG-therapy is insufficient (Level of evidence 4).

Risks: No serious adverse effects of Ivlg-therapy were reported in the three published studies. Since IvIG is a product from blood there is a theoretical risk of adverse effects.

Ethical aspects:

The introduction of a new therapy into routine clinical care, for which the scientific documentation is insufficient, must be seriously questioned.

Economical aspects

The cost for Ivlg is rather high, about 36.000 SEK per treatment.

Concluding remarks

The scientific documentation of the potential effects of Ivlg-therapy in patients with post-polio syndrome is insufficient.

On behalf of HTA-centrum Göteborg, Sweden, 2009-02-25

Christina Bergh, Professor, MD.
Head of HTA-centr

HTA-centrum:

Eva Alopaeus, Information specialist
Åsa Axelsson, PhD, RN
Mikael Nilsson, Economist
Hans Hedelin, PhD, MD

Lennart Jivegård, PhD, MD
Anders Larsson, PhD, MD
Magnus Hakeberg Professor, OD
Ola Samuelsson, PhD, MD

Henrik Sjövall Professor, MD
Annika Strandell, PhD, MD
Therese Svanberg, Information
specialist

Bilaga 1 Redovisa inkluderade artiklar

Redovisa en tabell per utfall, ex. risker i separat tabell.

Utfallsmått:.....

Författare, år, land, referens nr	Primär frågeställning	Studiedesign, antal patienter, bortfall	Resultat Interventions- resp. kontrollgrupp	Kommentarer	Bevis värde
Kaponides et al 2006 Sverige (1)	Ökning av muskelstyrka Muskelfunktion (6MinWalkTest) Livskvalitet (SF-36)	Okontrollerad pilotstudie n=14 Inget bortfall	Statistisk signifikant ökning av livskvaliten, ffa sub-skalan vitalitet	Kan ej bedömas enligt SBU:s mall. Saknar bevisvärde.	--
Gonzales et al 2006 Sverige (2)	Ökning av muskelstyrka i studiemuskel Livskvalitet (SF-36) Man mätte även ett större antal sekundära endpoints, muskelfunktion (6MWT, TUG), muskelstyrka i övriga muskler, fysisk aktivitet (PASE), smärta (VAS), trötthet (MFI-20), balans och sömnkvalitet.	RCT n=142 7 bortfall	Ingen effekt på trötthet 8,6 % ökning av muskelstyrka i studerad muskel (p=0.029) Ingen statistisk signifikant ökning av livskvaliten. Dock noterades en statistiskt signifikant ökning av vitalitet (p=0.042)	Man såg även statistisk signifikant minskning av smärta i subgruppen med betydande smärta vid studiens början (p=0,037). Ett annat fynd var också en ökning av aktivitet (enligt PASE). Annars fann man ingen statistiskt signifikant effekt på sekundära endpoints.	Högt
Farbu et al 2007 Norge (3)	Smärta (VAS) Trötthet (FFS) Ökning av muskelstyrka 3 mån efter genomförd behandling. Surrogat endpoint: Cytokinnivåer i cerebrospinalvätska. Som sekundära endpoints studerades samma parametrar 6mån efter genomförd behandling.	RCT n=20 Inget bortfall	Ingen effekt på trötthet Statistisk signifikant minskning av smärtan 3mån efter genomförd behandling (men ej efter 6mån). Ingen statistiskt signifikant skillnad i trötthet och muskelstyrka.	För liten studie för att slutsatser skall kunna dras. Man konstaterade att patienter med post-polio problematik has ökade halter TNF- α i serum. Pga skillnader i utgångsvärde kunde man dock ej visa en signifikant skillnad mellan grupperna före och efter behandling.	Medel/ lågt

Bilaga 3: Litteratursökningsprocessen + referenslistor

PICO:

P= Vuxna patienter med sena effekter av polio (minst 1 år efter restitutionsfas). Med effekter menas objektivt verifierad motorisk svaghet och/ eller EMG-verifierad poliopatologi.

I= Immunoglobulin (ingen begränsning av administrationsätt)

C= Placebo eller ingen behandling eller annan farmakologisk behandling.

O= Primära utfall: Trötthet (fatigue) Smärta. Sekundära utfall: motorik, (inkl gång, balans muskelstyrka), ADL, QoL.

Komplikationer (risker och biverkningar)

Fokuserad fråga:

Effekt av intravenöst immunoglobulin (IvIG) hos patienter med post-polio problematik. Kan IvIG minska trötthet och smärta eller påverka motorik hos personer med sena effekter efter polio?

6a) Sökstrategier

PubMed 2008-09-18

((post-polio[All Fields] OR postpolio[All Fields] OR post-poliomyelitis[All Fields] OR postpoliomyelitis[All Fields]) OR (late[All Fields] AND (("poliomyelitis"[MeSH Terms] OR "poliomyelitis"[All Fields] OR "polio"[All Fields]) OR ("poliomyelitis"[MeSH Terms] OR "poliomyelitis"[All Fields])))

AND

((("Vivaglobin"[Substance Name] OR "Vivaglobin"[All Fields] OR "vivaglobin"[All Fields]) OR subcuvia[All Fields] OR ("Gamunex"[Substance Name] OR "Gamunex"[All Fields] OR "gamunex"[All Fields]) OR beriglobin[All Fields] OR (("immunoglobulins, intravenous"[MeSH Terms] OR "immunoglobulins"[All Fields] AND "intravenous"[All Fields]) OR "intravenous immunoglobulins"[All Fields] OR "gammagard"[All Fields]) OR kiovig[All Fields] OR ("Octagam"[Substance Name] OR "Octagam"[All Fields] OR "octagam"[All Fields])) OR (("immunoglobulins"[MeSH Terms] OR "immunoglobulins"[All Fields] OR "immunoglobulin"[All Fields]) OR ("immunoglobulins"[MeSH Terms] OR "immunoglobulins"[All Fields]))))

58 träffar

The Cochrane library 2008-09-17

(polio OR poliomyelitis AND late) OR (post-polio OR postpolio OR postpoliomyelitis OR post-poliomyelitis)

Cochrane reviews	18
Other reviews	5
Clinical trials	43
Technology assessments	1
Economic evaluations	2

69 träffar

AMED 2008-09-17

immunoglobulin or immunoglobulin*

AND

postpolio OR post-polio OR postpoliomyelitis OR post-poliomyelitis OR (late AND (polio OR poliomyelitis

1 träff

CINAHL

immunoglobulin or immunoglobulin*

AND

postpolio OR post-polio OR postpoliomyelitis OR post-poliomyelitis OR (late AND (polio OR poliomyelitis

2 träffar

EMBASE

late polio OR postpolio OR post-polio OR postpoliomyelitis OR post-poliomyelitis OR (late AND (polio OR poliomyelitis))

AND

immunoglobulin OR immunoglobulins OR exp. immunoglobulin/

60 träffar

Förutom sökningar i ovanstående databaser gjordes även kompletterande sökningar i olika HTA-databaser (utöver Cochrane), utan att något nytt tillkom.

6b) Exklusions- och inklusionskriterier för artiklar

Studietyp: Alla studietyper inkluderas, dock inte fallserier med färre än 10 patienter

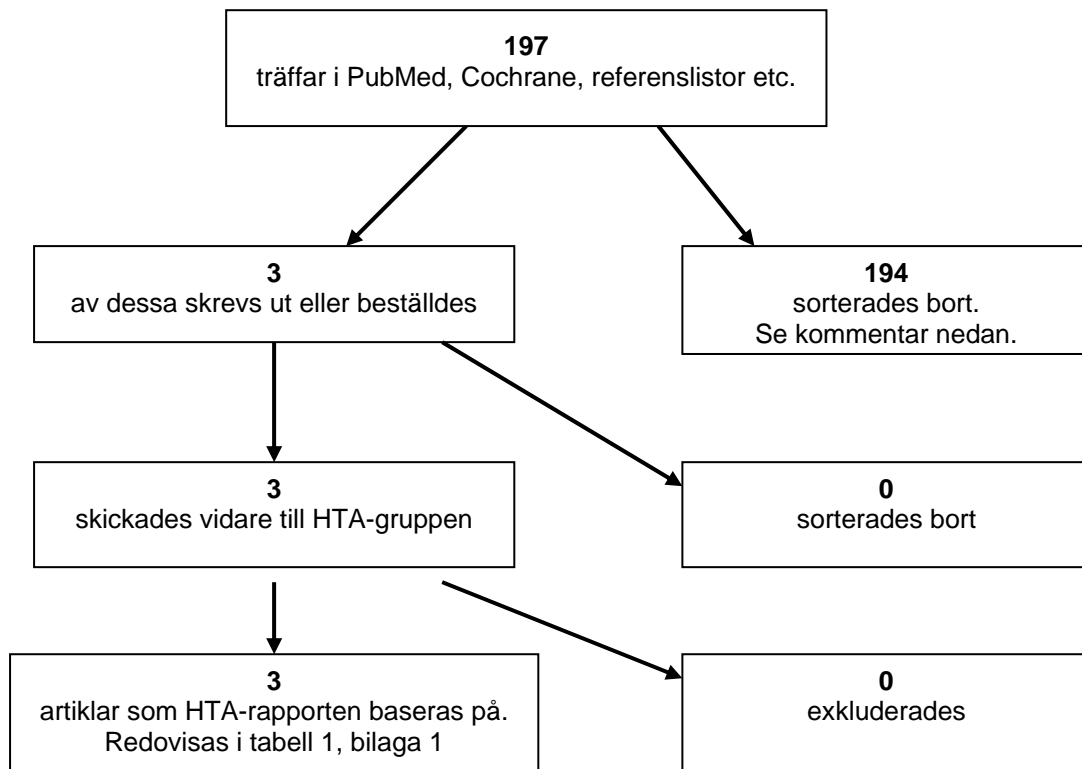
Inga fallstudier, letters, comments, editorials eller vanliga reviews.

Ålder: 18-

6c) Limitering

Språk: Engelska, svenska, norska, danska

Ålder: 18 år -

6d) Urvalsprocessen:**Kommentar till bortsortering/exkludering:**

194 träffar sorterades bort på abstract- och/eller titelnivå. Flertalet försvinner för att det är helt fel ämne, men det fanns även många dubletter bland materialet, samt en hel del som handlar om ämnet, men med fel inriktning. (I The Cochrane library gjordes enbart en bred sökning på postpolio utan att begränsa till intervention, och alla 17 under rubriken Fel intervention kommer från Cochrane Clinical Trials)

Fel patient/problem: - Fel studietyp/metod: 13

Fel intervention: 17 Fel inriktning: 38

Fel control/comparison: - Dubletter: 41

Fel outcome: 2 Övrigt (inkl. fel ämne): 79

Fel språk: 4

6e) Referenslista

Inkluderade artiklar:

Farbu E, Rekand T, Vik-Mo E, Lygren H, Gilhus NE, Aarli JA.
Post-polio syndrome patients treated with intravenous immunoglobulin: a double-blinded randomized controlled pilot study.
Eur J Neurol. 2007 Jan;14(1):60-5.

Gonzalez H, Sunnerhagen KS, Sjöberg I, Kaponides G, Olsson T, Borg K.
Intravenous immunoglobulin for post-polio syndrome: a randomised controlled trial.
Lancet Neurol. 2006 Jun;5(6):493-500.

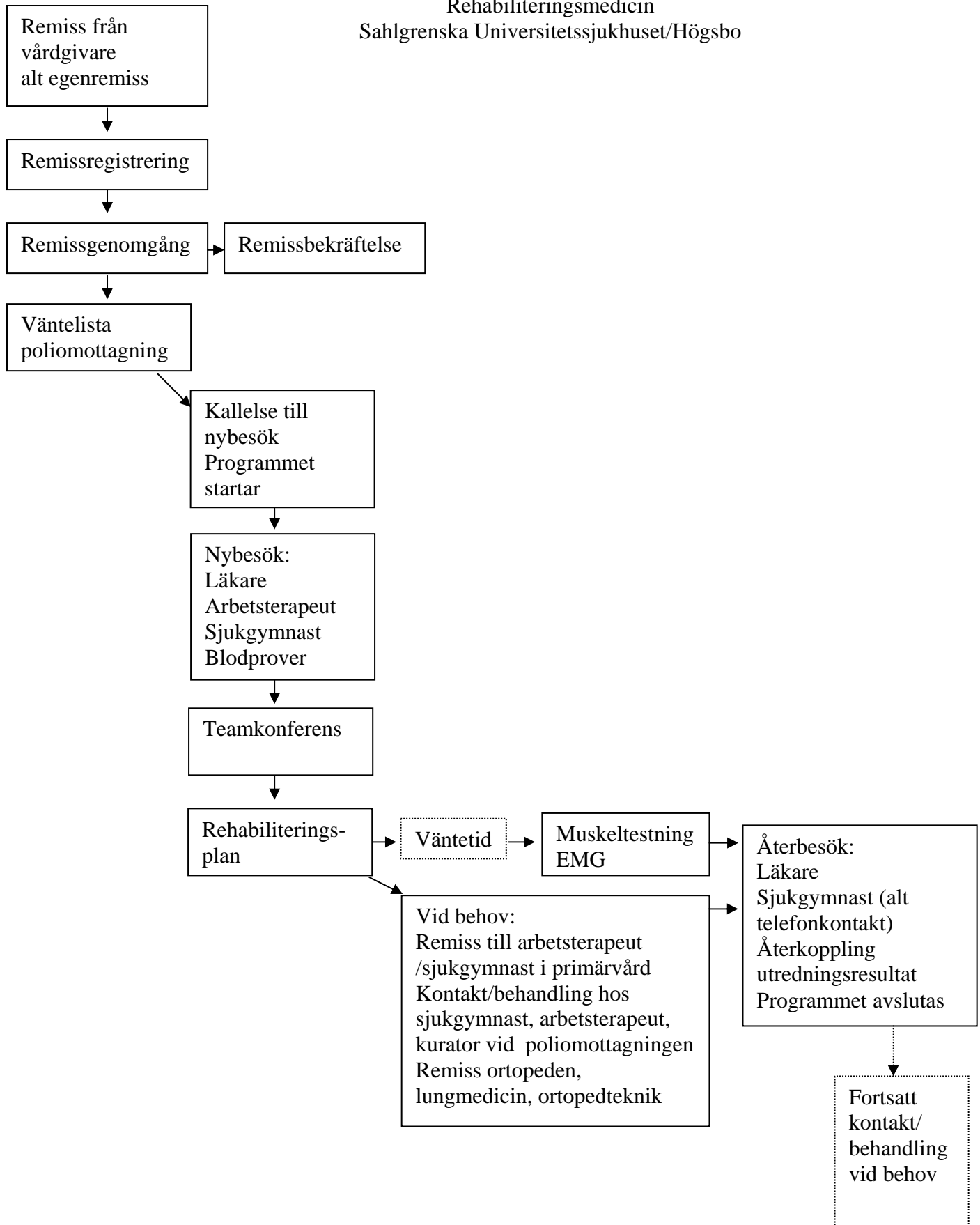
Kaponides G, Gonzalez H, Olsson T, Borg K.
Effect of intravenous immunoglobulin in patients with post-polio syndrome -- an uncontrolled pilot study.
J Rehabil Med. 2006 Mar;38(2):138-40.

Övrig litteratur:

Ahlström G, Gunnarsson LG, Leissner P, Sjöden PO.
Epidemiology of neuromuscular diseases, including the postpolio sequelae, in a Swedish county.
Neuroepidemiology. 1993;12(5):262-9.

Thorén-Jönsson AL, Grimby G.
Ability and perceived difficulty in daily activities in people with poliomyelitis sequelae.
J Rehabil Med. 2001 Jan;33(1):4-11.

Program poliomottagningen
 Rehabiliteringsmedicin
 Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Högsbo



Bilaga 5. Ekonomi

