

Stanowisko grupy ekspertów dotyczące stosowania dożylnych immunoglobulin w leczeniu chorób układu nerwowego

Expert opinion on use of intravenous immunoglobulins in the management of neurological disorders

Adam Stępień¹, Jolanta Korsak², Wojciech Kozubski³, Danuta Ryglewicz⁴, Jacek Losy⁵, Wiesław Drozdowski⁶, Jerzy Kotowicz, Walenty Nyka⁷, Hubert Kwieciński⁸

¹Klinika Neurologiczna, Wojskowy Instytut Medyczny, Centralny Szpital Kliniczny MON w Warszawie

²Zakład Transfuzjologii Klinicznej, Wojskowy Instytut Medyczny, Centralny Szpital Kliniczny MON w Warszawie

³Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

⁴Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

⁵Zakład Neuroimmunologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

⁶Klinika Neurologii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku

⁷Klinika Neurologii Dorosłych, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku

⁸Klinika Neurologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Neurologia i Neurochirurgia Polska 2011; 45, 6: 525-535

Dożylne wlewy immunoglobulin (IVIg) stosuje się w leczeniu wielu chorób układu nerwowego o podłożu immunologicznym. W licznych opracowaniach uznawane są za leczenie pierwszego wyboru w ostrej zapalnej polineuropatii, przewlekłej zapalnej poliradikuloneuropatii demielinizacyjnej, wieloogniskowej neuropatii ruchowej z blokiem przewodzenia i zapaleniu skórno-mięśniowym oraz wielu innych rzadkich zaburzeniach neurologicznych dorosłych i dzieci. Prezentowane stanowisko oparte zostało na zaleceniach *European Federation of Neurological Societies* (EFNS) z 2008 r., *American Association of Neuromuscular and Electrodagnostic Medicine* (AANEM) (2009), wynikach badań przeprowadzonych zgodnie z zasadami *evidence-based medicine* (EBM) oraz na opublikowanych ostatnio badaniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo, jak również na doświadczeniu osób opracowujących.

Dożylne wlewy immunoglobulin produkowane są z osocza uzyskiwanego od tysięcy dawców. Zawierają głównie prawidłowe, poliklonalne, polispecyficzne immuno-

globuliny IgG w formie monomerów, w mniejszym stopniu dimerów. Dostępne aktualnie preparaty zawierają immunoglobuliny IgA jedynie w niewielkich stężeniach. Głównie od ich obecności zależy występowanie objawów niepożądanych związanych z indukcją reakcji anafilaktycznej.

Mechanizm działania IVIg nie został wyjaśniony; najprawdopodobniej oddziałują na układ immunologiczny na kilku poziomach. Można przypuszczać, że mechanizm działania związany jest z aktywacją kaskady dopełniacza poprzez neutralizację jego aktywnych składników, z neutralizacją krążących autoprzeciwciał i antygenów, aktywacją cytokin, regulacją proliferacji komórek oraz modulacją ekspresji i regulacją funkcji receptorów dla fragmentu Fc immunoglobulin IgG. Immunomodulatoryczne działanie IVIg dotyczy zarówno limfocytów T, jak i B. Aktywnymi cząsteczkami są przeciwciała anty-idiotypowe rozpoznające poszczególne idiotypy auto-przeciwciał chorego. Preparaty immunoglobulin zawie-

Adres do korespondencji: Adam Stępień, Klinika Neurologiczna, Wojskowy Instytut Medyczny, Centralny Szpital Kliniczny MON w Warszawie, ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa 44, tel. +48 22 681 64 46, e-mail: astepien@wim.mil.pl

Pracę otrzymano: 31.10.2011; przyjęto do druku: 21.11.2011

rają także peptydy o działaniu immunomodulującym, np. cząsteczki CD4 i CD8, oraz przeciwciała przeciwko egzogennym wirusom, bakteriom i antygenom. Najprawdopodobniej różne mechanizmy oddziaływania immunoglobulin na układ odpornościowy mają znaczenie w różnych chorobach. Poprawa stanu klinicznego po podaniu immunoglobulin utrzymuje się dłużej niż czas ich półtrwania w surowicy, co wskazuje, że podnoszą one odporność swoistą i nieswoistą organizmu.

Wskazaniem do stosowania IVIG są choroby o podłożu immunologicznym przebiegające z upośledzeniem odporności oraz przewlekłe choroby zapalne. Działanie immunoglobulin jest zależne od zastosowanej dawki. Małe dawki wykazują działanie prozapalne, a duże (powyżej 1 g/kg m.c.) – przeciwzapalne. Podawanie IVIG powinno się odbywać pod nadzorem lekarza, najlepiej w warunkach szpitalnych. Szybkość pierwszego wlewu ustalona jest na 0,5–1,0 ml/min, a kolejnych na 1,0–2,5 ml/min. Zaleca się kontrolę ciśnienia tętniczego w trakcie wlewu i obserwację chorego przez 12 godz. po zakończeniu wlewu.

Stosowanie IVIG związane jest z możliwością wystąpienia reakcji niepożądanych. Wczesne ujawniają się już podczas podawania leku i obejmują reakcje anafilaktyczne, począwszy od objawów grypopodobnych aż do wstrząsu anafilaktycznego. Reakcje późne związane są z powstawaniem kompleksów immunologicznych i objawiają się pokrzywką oraz obrzękiem stawów; innymi późnymi reakcjami mogą być: uszkodzenie funkcji nerek, występowanie epizodów zakrzepowo-zatorowych, neuropenia i niedokrwistość hemolityczna.

Ostra zapalna poliradikuloneuropatia (zespół Guillaina-Barrégo – ZGB)

Ostra zapalna poliradikuloneuropatia demielinizacyjna jest ostro rozwijającym się zespołem chorobowym, w którym niedowładom kończyn towarzyszy arefleksja, parestezje i zaburzenia czucia. W rozwiniętej fazie choroby dochodzi do porażenia mięśni oddechowych (u ok. 20% chorych). Badanie elektrofizjologiczne ujawnia zwolnienie szybkości przewodzenia w nerwach obwodowych. W płynie mózgowo-rdzeniowym znamienne jest zwiększenie stężenia białka bez towarzyszącej pleocytozy (liczba komórek jednojądrzastych nie powinna przekraczać 20 komórek w 1 mm³). Objawy rozwijają się w ciągu kilku do kilkunastu dni, po czym następuje stabilizacja i po ok. 4 tygodniach stopniowa poprawa. Śmiertelność w przebiegu ZGB jest nadal duża i waha się od 5% do

10% przypadków. Rozpoznanie ustalane jest na podstawie kryteriów klinicznych, elektrofizjologicznych i badania płynu mózgowo-rdzeniowego. Aksonalna postać zespołu cechuje się ciężkim przebiegiem i gorszym rokowaniem. Podłoże immunologiczne choroby zostało wystarczająco dobrze udokumentowane. Dożylne wlewy immunoglobulin zostały wprowadzone do leczenia ZGB w 1988 r. Cztery lata później dowiedziono, że IVIG mają taką samą skuteczność jak plazmafereza (PE) [5]. W następnych latach opublikowano liczne prace potwierdzające skuteczność leczenia IVIG. Skuteczność leczenia IVIG nie była potwierdzana w badaniach z zastosowaniem placebo, ale korzyści płynące z podawania IVIG w ostrej zapalnej poliradikuloneuropatii demielinizacyjnej poparte są silnymi dowodami. Metaanaliza pięciu badań klinicznych z randomizacją dowodzi, że skuteczność tak prowadzonego leczenia jest porównywalna lub wręcz taka sama jak stosowanie PE [1]. Stopień poprawy niesprawności ruchowej obserwowany po 4 tygodniach był porównywalny w obu metodach leczenia. W jednym badaniu przeprowadzonym w grupie 150 chorych poprawa po IVIG następowała szybciej i była znacznie większa niż po leczeniu PE [5]. Leczenie z zastosowaniem IVIG jest proste i bezpieczniejsze dla chorego. W przypadku współistniejących zaburzeń hemodynamicznych leczenie z zastosowaniem PE staje się przeciwwskazane. Dożylne wlewy immunoglobulin są także leczeniem szerzej dostępnym w szpitalach niż zabiegi PE.

Nie ma wystarczających danych pozwalających na ustalenie optymalnej dawki IVIG i czasu trwania leczenia. *European Federation of Neurological Societies* zaleca podawanie IVIG w dawce 0,4 g/kg m.c. przez 5 dni (siła zaleceń IA). Dożylne wlewy immunoglobulin zalecane są w średnio ciężkiej i ciężkiej postaci ZGB, zwłaszcza u chorych niezdolnych do chodzenia (stopień niesprawności > 2). Leczenie należy rozpocząć niezwłocznie po ustaleniu rozpoznania, najlepiej w ciągu pierwszych dwóch tygodni. Skuteczność leczenia IVIG po dłuższym czasie trwania choroby nie była oceniana. Nie wszyscy chorzy odpowiadają na leczenie IVIG. W przypadkach pogarszania się stanu klinicznego należy rozważyć zastosowanie PE. Stosowanie IVIG po PE nie przynosi istotnych dodatkowych korzyści w porównaniu ze stosowaniem wyłącznie PE. W jednym badaniu z randomizacją oceniającym leczenie PE skojarzone z następnym podaniem IVIG w porównaniu ze stosowaniem wyłącznie IVIG, przeprowadzonym w grupie 128 osób otrzymujących oba rodzaje leczenia, stopień poprawy niesprawności ruchowej nie różnił się [6]. Nawroty choroby po leczeniu z zastosowaniem IVIG lub PE nie są rzadkością – odnotowuje się je u ok. 5% chorych.

Tabela 1. Klasy wiarygodności danych naukowych dla stosowania immunoglobulin

Choroba	Klasa wiarygodności danych naukowych
zespół Guillaina-Barrégo	I
przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna	I
wielogniskowa neuropatia ruchowa	I
neuropatie paraproteinemiczne IgM	II
miastenia	I
zespół Lamberta-Eatona	I
zapalenie skórno-mięśniowe	I
zapalenie wielomięśniowe	IV
wtrętowe zapalenie mięśni	II
zespół sztywności uogólnionej	II
zespół post-polio	I
neurologiczne zespoły paraneoplastyczne	II

Tabela 2. Określenie klasy wiarygodności danych naukowych mówiących o skuteczności immunoglobulin podawanych dożylnie oraz stopniowanie siły zaleceń zgodnie ze wskazaniami EFNS

Interwencje terapeutyczne	
Klasa	
I	Mające wystarczającą moc statystyczną prospektywne badania z randomizacją i z grupą kontrolną przeprowadzone w reprezentatywnej populacji lub mające wystarczającą moc statystyczną przeglądy badań prospektywnych z randomizacją i z grupą kontrolną obejmujące odpowiednie populacje, w których punkty końcowe oceniano bez znajomości przynależności do grupy. Wymagane są następujące parametry: a) ukrycie sposobu randomizacji, b) jednoznaczne określenie pierwszorzędowych punktów końcowych, c) jednoznaczne określenie kryteriów włączenia i wyłączenia, d) uwzględnianie w analizach liczby chorych rezygnujących z udziału w badaniu oraz przechodzących z jednej grupy do drugiej; liczba ta powinna być na tyle mała, żeby nie powodowała zakłóceń, e) grupy badane są porównywalne pod względem istotnych danych wyjściowych, które są podane do wiadomości; w przypadku różnic dokonywana jest odpowiednia korekta statystyczna.
II	Prospektywne badania kohortowe z dobraną grupą kontrolną oparte na reprezentatywnej populacji; ocena wyników leczenia bez znajomości przypisania do grupy według kryteriów a-e wymienionych powyżej dla badań z randomizacją; badanie z randomizacją oparte na reprezentatywnej populacji, w którym jeden z punktów a-e nie jest spełniony.
III	Wszystkie inne badania z grupą kontrolną (w tym badania z zastosowaniem dobrze określonej historycznej grupy kontrolnej albo badania, w których osoby badane stanowią grupę kontrolną) przeprowadzone na reprezentatywnej populacji, w których ocena wyników leczenia jest niezależna od zastosowanej metody terapeutycznej.
IV	Dowody z badań bez grupy kontrolnej, serie przypadków, przypadki kliniczne lub opinie ekspertów.
Siła zalecenia	
A	Postępowanie skuteczne, nieskuteczne, szkodliwe – wymaga co najmniej jednego przekonującego badania klasy I lub co najmniej 2 przekonujących i spójnych pod względem wyników badań klasy II.
B	Postępowanie prawdopodobnie skuteczne, nieskuteczne lub szkodliwe – wymaga co najmniej 1 przekonującego badania klasy II lub silnych dowodów klasy III.
C	Postępowanie być może skuteczne, nieskuteczne lub szkodliwe – wymaga co najmniej 2 przekonujących badań klasy III.

Częstość występowania nawrotów po IVIG oraz po PE jest jednakowa [1]. W piśmiennictwie nie ma badań oceniających skuteczność leczenia wybraną metodą podczas nawrotu choroby. Badania porównawcze PE i IVIG wskazują na brak różnic w zakresie wyników długoterminowych.

Zespół Millera Fishera jest wariantem ostrej zapalnej polineuropatii. Stanowi 5–10% przypadków ZGB. Cechuje się triadą objawów: oftalmoplegią, ataksją i arefleksją. W piśmiennictwie nie ma opisów badań z randomizacją dotyczących oceny skuteczności leczenia IVIG w zespole Millera Fishera. Analiza wyników badań przeprowadzona w Japonii oceniająca skuteczność IVIG w tej grupie pacjentów nie wykazała różnicy w poprawie stanu klinicznego u chorych leczonych IVIG w porównaniu z grupą, w której stosowano PE, lub z osobami nieleczonymi [7]. W badaniach otwartych oceniających skuteczność IVIG w zespole Millera Fishera wskazuje się na szybszą poprawę stanu neurologicznego u chorych leczonych immunoglobulinami [8]. Nie ma wystarczających dowodów, by zalecać stosowanie IVIG w zespole Millera Fishera, ale ta metoda leczenia może zostać użyta jako leczenie alternatywne (zasada dobrej praktyki) [9].

Zgodnie z zaleceniami EFNS IVIG w dawce 0,4 g/kg m.c. przez 5 dni lub PE są równoległymi metodami leczenia z wyboru w ZGB (siła zalecenia A). Leczenie IVIG wywołuje mniej reakcji niepożądanych niż PE (siła zalecenia B). Leczenie IVIG po PE nie przynosi dodatkowych korzyści i nie może być standardowo stosowane (poziom B). W przypadku nawrotów choroby u chorych, którzy odnieśli korzyści z pierwszego leczenia, powinno być zastosowane ponowne leczenie IVIG (zasada dobrej praktyki). W piśmiennictwie brakuje dowodów wskazujących na dodatkowe korzyści wynikające z powtarzanych cykli leczenia IVIG u chorych, u których obserwowano poprawę po pierwszym podaniu leku (wskazanie dobrej praktyki). Dożylnie wlewy immunoglobulin mogą być stosowane także u chorych zagrożonych unieruchomieniem (lub niezdolnych do chodzenia).

Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy – CIDP)

Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna jest heterogenną jednostką chorobową o podłożu immunologicznym, w której dochodzi do uszkodzenia nerwów obwodowych. Rozpoznanie ustala się na podstawie

obrazu klinicznego. Przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna może się rozpoczynać ostro, podobnie jak ZGB, podostro lub przewlekłe. Cechuje się przewlekłym charakterem z remisjami i częstymi nawrotami. Badanie histopatologiczne nerwu ujawnia odcinkową demielinizację z remielinizacją i nacieki limfocytarne. Dochodzi do proliferacji komórek Schwanna i odkładania się kolagenu. Odmiennie niż w ZGB korzystne efekty przynosi leczenie kortykosteroidami i lekami immunosupresyjnymi. Poprawę odnotowuje się także po leczeniu PE i IVIG. Wyniki dotychczas opublikowanych badań z randomizacją dowodzą, że chorzy leczeni IVIG uzyskują znaczną poprawę sprawności ruchowej (badania I klasy wiarygodności) [4]. Leczenie IVIG jest statystycznie znamienne korzystniejsze niż placebo. W pięciu badaniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo wykazano, że stosowanie IVIG skutkowało większą poprawą niepełnosprawności trwającej 2–6 tygodni (dane o wiarygodności I klasy) [11]. W dwóch badaniach wykazano, że skuteczność IVIG jest porównywalna z PE i leczeniem prednizonem [10]. Leczenie IVIG zalecane jest w postaci ruchowej umiarkowanej i ciężkiej CIDP (w innych postaciach zalecane jest stosowanie równoległe PE z kortykosteroidami). Zgodnie z zaleceniami EFNS, chorzy z łagodną postacią choroby bez niepełnosprawności lub z niepełnosprawnością w niewielkim stopniu wpływającą na codzienne funkcjonowanie mogą być poddani tylko obserwacji (wskazania dobrej praktyki) [12]. Dawka immunoglobulin i czas ich podawania nie zostały ustalone. W wytycznych amerykańskich (komitet AANEM) zaleca się stosowanie IVIG w dawce 2 g/kg m.c. (podane w ciągu 2–5 dni), a następnie 0,5 g/kg m.c. co 2 tygodnie, 1 g/kg m.c. co 3 tygodnie, lub 2 g/kg m.c. co miesiąc przez 2–3 miesiące. Dawka podtrzymująca podawana jest co 2–3 miesiące. Zgodnie z zaleceniami EFNS stosowanie IVIG należy do leczenia z wyboru w postaci ruchowo-czuciowej (siła zalecenia B). Leczenie IVIG jest porównywalne ze stosowaniem glikokortykosteroidów w dawce 1 mg/kg m.c. lub 60 mg dziennie (siła zalecenia B). Wybór metody leczenia zależy od występowania u chorych przeciwwskazań do stosowania kortykosteroidów (wskazanie dobrej praktyki). W postaci czysto ruchowej CIDP leczeniem z wyboru powinny być IVIG (wskazanie dobrej praktyki). Należy starać się nie dopuścić do pogorszenia stanu chorego między kolejnymi wlewami immunoglobulin. W przypadku poprawy stanu leczenia powinno być kontynuowane do czasu uzyskania najlepszego wyniku (wskazanie dobrej praktyki). W przypadku nawrotu choroby IVIG powinny być stosowane w dawce, przy której odnotowano największą

poprawę. Stabilizacja stanu chorego po leczeniu powinna skłaniać bardziej do zmniejszania dawki leku niż częstotliwości jego podania (wskazanie dobrej praktyki).

Wieloogniskowa neuropatia ruchowa (*multifocal motor neuropathy* – MMN)

Wieloogniskowa neuropatia ruchowa z blokiem przewodzenia to stosunkowo niedawno wyodrębniona, względnie rzadka (1–2/100 000), czysto ruchowa, mnoga mononeuropatia, której szczególną cechą farmakologiczną jest bardzo dobra odpowiedź na leczenie z zastosowaniem IVIG. Leczenie takie stanowi jedyną terapię zalecaną w MMN, zgodnie z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami EFNS zarówno z 2009 r. [12], jak i z 2008 r. [13]. Jest to leczenie z wyboru, jedyne w istocie skuteczne i bezpieczne dla chorych z MMN. Leczenie z zastosowaniem kortykosteroidów i PE nie jest skuteczne. Skuteczność IVIG w MMN potwierdzono w 4 badaniach klinicznych z randomizacją i z grupą kontrolną otrzymującą placebo, przeprowadzonych u 45 chorych (dane o wiarygodności I klasy, siła zalecenia A) [18–21]. Skuteczność potwierdzono również w wielu badaniach otwartych oraz w 94 doniesieniach serii przypadków. W latach 1990–2004 próbom leczenia poddano łącznie 487 pacjentów z MMN [22]. Zalecana dawka jest typową, rutynowo stosowaną w schorzeniach neurologicznych i wynosi 2 g/kg m.c. w ciągu 2–5 dni [12]. Około 80% chorych z MMN odpowiada na leczenie z użyciem IVIG, a u części z nich uzyskuje się trwałą remisję już po jednym kursie terapii IVIG, połowa chorych będzie wymagała kolejnych przetoczeń, z indywidualnie dobraną częstotliwością i dawką leku, a z tejże połowy kolejne 50% chorych będzie wymagało dodatkowego leczenia immunosupresyjnego, np. za pomocą cyklofosfamid, cyklosporyny, azatiopryny, interferonu beta-1a lub rytuksymabu [23]. Potencjalna toksyczność cyklofosfamid czyni ten lek mniej użytecznym u chorych z MMN [12]. Skuteczność IVIG jest większa u chorych z wysokimi mianami przeciwciał przeciwko gangliozynom (anty-GM1) oraz z niebudzącym wątpliwości blokiem przewodzenia w badaniach elektrofizjologicznych (dane o wiarygodności IV klasy) [24]. W jednym badaniu otwartym bez grupy kontrolnej odnotowano, że podanie stężonej formy IVIG jest równie skuteczne co pozostałych preparatów, przy wybitnie skróconym czasie pojedynczej procedury leczenia [25]. Pewne nadzieje budzi możliwość podskórnej stosowania

immunoglobulin w MMN [26–28]. Wstępne doniesienia sugerują, że taka droga podania jest równie skuteczna i bezpieczna, przy pewnych korzyściach płynących z możliwości ambulatoryjnego stosowania leku. Sprawa wymaga jednak dalszych badań i ustaleń.

Miastenia (*myasthenia gravis* – MG)

Miastenia jest autoimmunologiczną chorobą złącza nerwowo-mięśniowego. Nasilenie objawów miastenii może się wahać od postaci ocznej, poprzez łagodne uogólnione, aż do nasilonych objawów uogólnionych z dysfagią i niewydolnością oddechową włącznie. Dożylne wlewy immunoglobulin zastosowano w leczeniu miastenii po raz pierwszy w 1984 r. [29,30]. W kolejnych badaniach stwierdzano, że IVIG są skuteczne w leczeniu znacznego pogorszenia MG [31,32]. W badaniach otwartych poprawę po leczeniu IVIG obserwowano u ponad 70% chorych z miastenią [33]. Późniejsze badania z randomizacją i z grupą kontrolną pozwoliły na bardziej obiektywną ocenę skuteczności IVIG w leczeniu miastenii. Pierwsze badanie z randomizacją i z grupą kontrolną dotyczące skuteczności i tolerancji IVIG i PE w zastrzeżeniu MG opublikowano w 1997 r. [34]. W badaniu brało udział 87 chorych podzielonych losowo na trzy grupy. W grupie pierwszej leczono PE 41 chorych. Dożylne wlewy immunoglobulin w dawce 0,4 g/kg m.c./dobę przez 3 dni otrzymywało 23 chorych, a IVIG w dawce 0,4 g/kg m.c. przez 5 dni otrzymywało 23 chorych. Punktem końcowym była poprawa określona jako zmiana w punktacji MMS (*myasthenic muscular score*) między dniem randomizacji a 15. dniem badania. Zmiana MMS była podobna we wszystkich grupach (mediana w grupie PE: +18; w grupie IVIG: +15,5). Nie obserwowano istotnej różnicy w efekcie leczenia IVIG w dawce łącznej 1,2 g/kg m.c. w porównaniu z grupą leczoną IVIG w dawce 2 g/kg m.c. Tolerancja IVIG była lepsza niż PE, reakcje niepożądane wystąpiły u 8 chorych leczonych PE i tylko jednego otrzymującego IVIG ($p = 0,01$). Stopień uzyskanej poprawy nie zależał od wieku, płci, czasu trwania choroby ani serologii MG. W badaniu porównującym skuteczność dwóch różnych dawek IVIG u 168 chorych, u których doszło do istotnego pogorszenia MG w ostatnim miesiącu poprzedzającym badanie, oceniano również zmianę w punktacji MMS. Poprawa punktacji MMS między dniem 0 a 15. wyniosła średnio 15,49 w grupie 81 chorych leczonych dawką 1 g/kg m.c. oraz 19,33 u 87 chorych, którzy otrzymali IVIG w dawce 2 g/kg m.c. Różnica ta nie była znamienna statystycznie. Wyniki badania wska-

zywały jednak na przewagę dawki większej (średnia różnica MMS: 3,84, 95% CI: -0,98 do 8,66) [35]. W innym badaniu porównującym skuteczność IVIG u 8 chorych z PE stosowaną u 4 chorych na MG o średnim lub dużym nasileniu objawów, oba sposoby leczenia były tak samo skuteczne [36]. Kolejne dwa badania oceniały skuteczność IVIG w porównaniu z placebo. W MG łagodnej lub o średnim nasileniu oceniany po 6 tygodniach od podania IVIG efekt leczenia 6 chorych nie był lepszy niż w 9-osobowej grupie otrzymującej placebo [37]. Natomiast u chorych z objawami MG o średnim lub dużym nasileniu wykazano skuteczność IVIG w dawce 2 g/kg m.c. ($p < 0,001$) [38]. W sumie skuteczność kliniczną IVIG w leczeniu MG udowodniono w 5 prospektywnych badaniach z grupą kontrolną, przeprowadzonych wśród 338 chorych [39].

Hoch i wsp. zidentyfikowali obecność przeciwciał przeciwko swoistej dla mięśnia kinazie tyrozyny (*muscle specific tyrosine kinase*, MuSK), w surowicy chorych na MG seronegatywną o ciężkim przebiegu. Miastenia z przeciwciałami anti-MuSK (MuSK-MG) może przebiegać z nasilonymi objawami opuszkowymi, ryzyko wystąpienia przełomu miastenicznego jest większe niż w seropozytywnej MG [40]. Dotychczas nie przeprowadzono badań klinicznych z grupą kontrolną oceniających skuteczność IVIG w MuSK-MG, obserwowano jednak poprawę zarówno po leczeniu kortykosteroidami, PE, jak i IVIG [41–43]. Według zaleceń EFNS podawanie IVIG jest skuteczne w leczeniu ostrego pogorszenia MG (przełom miasteniczny) i w celu uzyskania krótkoterminowej poprawy w MG o ciężkim przebiegu (dane o wiarygodności klasy I, siła zalecenia A). Skuteczność IVIG jest podobna do skuteczności PE, a IVIG jest bezpieczna także u dzieci, kobiet w ciąży oraz ludzi w podeszłym wieku. Natomiast nie zaleca się obecnie stosowania IVIG jako przewlekłego leczenia podtrzymującego w MG [13]. Dożylny wlew immunoglobulin może być wartościowym lekiem w tzw. terapii pomostowej, dla uzyskania szybszej poprawy u chorych z nasilonymi objawami MG, którzy rozpoczynają leczenie lekami immunosupresyjnymi. Dotyczy to przede wszystkim chorych z przeciwwskazaniami do leczenia dużymi dawkami kortykosteroidów, u których okres do uzyskania poprawy może być kilkumiesięczny. Również autorzy przeglądu Cochrane wskazują na skuteczność IVIG w leczeniu MG o średnim lub dużym nasileniu objawów. Nie ma natomiast dowodów na skuteczność IVIG w leczeniu przewlekłym MG. Wskazane są również dalsze badania kliniczne oceniające, czy IVIG zmniejszają zapotrzebowanie na kortykosteroidy [44]. Podobne wnio-

ski wynikają z dużego badania z randomizacją, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo IVIG i PE u 84 pacjentów z MG o ciężkim przebiegu (w punktacji *Quantitative Myasthenia Gravis score*, QMG > 10,5) i z pogarszającym się stanem. Leczeni byli IVIG w dawce 1 g/kg m.c. przez 2 dni lub PE. Efekt leczenia oceniono po 14 dniach, okres obserwacji trwał do 60 dni. Poprawę odnotowano u 69% leczonych IVIG i 65% leczonych PE; tolerancja obu sposobów leczenia była podobna [45].

Zespół miasteniczny Lamberta-Eatona (*Lambert-Eaton myasthenic syndrome – LEMS*)

Zespół miasteniczny Lamberta-Eatona jest autoimmunologiczną chorobą części presynaptycznej złącza nerwowo-mięśniowego, spowodowaną obecnością przeciwciał klasy IgG przeciwko kanałom wapniowym bramkowanym potencjałem (*voltage-gated calcium channels – VGCC*).

Połowa przypadków LEMS ma etiologię paraneoplastyczną, najczęściej powodem jest rak drobnokomórkowy płuca. W badaniu z randomizacją i z grupą kontrolną, porównującym u 9 chorych na LEMS skuteczność IVIG z placebo, wykazano skuteczność IVIG w dawce 2 g/kg m.c. Znamiennej poprawie siły mięśniowej towarzyszyło zmniejszanie się stężenia przeciwciał przeciwko VGCC. Poprawa była największa po 2–4 tygodniach i zmniejszała się po 8 tygodniach od podania IVIG [45,46]. Grupa ekspertów EFNS stwierdza, że można podjąć próbę leczenia IVIG u chorych na LEMS o etiologii paraneoplastycznej [78]. Według autorów przeglądu Cochrane, mimo że wykazano skuteczność IVIG w leczeniu chorych z LEMS, jest jeszcze zbyt mało dowodów na sformułowanie zalecenia [4]. Zgodnie z zaleceniami EFNS, w leczeniu LEMS można stosować kortykosteroidy, leki immunosupresyjne, PE oraz IVIG [47]. W zaleceniach amerykańskich (AANEM) za stosowaniem IVIG w LEMS przemawiają dane naukowe I klasy wiarygodności [3].

Zapalenie skórno-mięśniowe

Dostępne są wyniki jednego badania z randomizacją i z grupą kontrolną porównującego skuteczność IVIG w politerapii z prednizonem oraz w monoterapii prednizonem u 15 chorych leczonych przez 3 miesiące. Stan pacjentów leczonych IVIG znamienne się poprawił zarówno w ocenie objawów ($p = 0,035$), jak i w zmodyfi-

kowanej skali MRC ($p = 0,018$; dane spełniające kryteria wiarygodności klasy II) [48].

W badaniach otwartych poprawę obserwowano u 82% leczonych IVIG, w tym także u dzieci [50,51]. Według zaleceń EFNS, IVIG należy uznać za leczenie drugiego wyboru w połączeniu z prednizonem u chorych z zapaleniem skórno-mięśniowym, którzy nie odpowiadają wystarczająco dobrze na przewlekłe podawanie prednizonu (siła zalecenia B). Dożylne wlewy immunoglobulin są zalecane w połączeniu z lekami immunosupresyjnymi w celu obniżenia podtrzymującej dawki kortykosteroidów (siła zalecenia C). Stosowanie IVIG w monoterapii nie jest obecnie zalecane (zasada dobrej praktyki). W zapaleniu skórno-mięśniowym o ciężkim przebiegu, z objawami zagrożającymi życiu, IVIG mogą zostać użyte jako lek z wyboru razem z lekami immunosupresyjnymi (zasada dobrej praktyki) [78].

Zapalenie wielomięśniowe

Opublikowano wyniki tylko jednego badania z grupą kontrolną, w którym wykazano istotną poprawę siły mięśni i zmniejszenie aktywności kinazy kreatyny ($p < 0,01$) u chorych leczonych za pomocą IVIG. Możliwe było zmniejszenie dawki kortykosteroidów ($p < 0,05$) [51]. Również publikowane serie przypadków wskazują na poprawę u ok. 70% chorych leczonych IVIG [52]. Dożylne wlewy immunoglobulin wydają się bardziej skuteczne jako terapia dodana do leczenia prednizonem niż jako lek pierwszego wyboru [53].

Wobec tego aktualne zalecenia EFNS stwierdzają, że leczenie z zastosowaniem IVIG może być brane pod uwagę u chorych z zapaleniem wielomięśniowym, którzy nie uzyskali zadowalającej poprawy po leczeniu immunosupresyjnym (siła zalecenia C) [78]. Również autorzy przeglądu Cochrane wskazują na poprawę uzyskaną po leczeniu IVIG u chorych z zapaleniem skórno-mięśniowym, podkreślając równocześnie konieczność przeprowadzenia dalszych badań nad skutecznością IVIG w leczeniu zapalenia wielomięśniowego i skórno-mięśniowego [54].

Wtrętowe zapalenie mięśni (inclusion body myositis – IBM)

Przeprowadzono trzy badania z randomizacją i z grupą kontrolną oceniające skuteczność IVIG w leczeniu IBM. W dwóch porównywano IVIG z placebo, a chorzy przechodzili do drugiego ramienia badania, grupy liczyły

19 i 22 chorych [55,56]. Trzecie badanie porównywało skuteczność IVIG w połączeniu z prednizonem z monoterapią prednizonem u 35 chorych z IBM [57]. W żadnym z tych badań nie obserwowano znaczącej poprawy w wyniku stosowania IVIG. Wobec tego IVIG nie są obecnie zalecane przez EFNS w leczeniu sporadycznego IBM (negatywna rekomendacja w tab. 1.) [78].

Zespół sztywności uogólnionej (stiff person syndrome – SPS)

W jedynym badaniu z grupą kontrolną porównywano IVIG z placebo u 16 chorych z SPS i wykazano istotne zmniejszenie stopnia sztywności mięśni po leczeniu IVIG ($p = 0,01$). Ponadto niemal u 70% leczonych odnotowano wyraźną poprawę chodu [58]. W zaleceniach EFNS terapia przy użyciu IVIG w dawce 2 g/kg m.c. jest wskazana u chorych, u których odpowiedź na diazepam lub baklofen nie jest wystarczająca, a objawy mają duże nasilenie (siła zalecenia A) [13].

Stwardnienie rozsiane i inne choroby układu nerwowego

Stwardnienie rozsiane (SR) to przewlekła, zapalna choroba ośrodkowego układu nerwowego (OUN) o podłożu demielinizacyjno-zwyrodnieniowym i niejasnej etiologii. Podstawą leczenia w postaci nawracająco-zwalniającej SR jest terapia immunomodulująca. Wyniki czterech badań z randomizacją prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby dostarczyły dowodów o wiarygodności II klasy na skuteczność IVIG u chorych z nawracająco-zwalniająca postacią SR [59–62]. Metaanaliza tych badań wykazała istotne zmniejszenie rocznego wskaźnika rzutów oraz progresji choroby u chorych leczonych z zastosowaniem IVIG [63]. Z uwagi na ograniczenia metodologiczne przeprowadzonych prób klinicznych terapię IVIG zalecono jako leczenie drugiej linii [64]. Wieloośrodkowe badanie PRIVIG (*Prevention of Relapse with Intravenous Immunoglobulin*) z randomizacją i z grupą kontrolną otrzymującą placebo, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby u 127 chorych na SR zaprojektowane w celu ustalenia optymalnej dawki IVIG nie potwierdziło ich skuteczności w nawracająco-zwalniającym SR [65]. Z kolei w badaniu 91 chorych z odosobnionym zespołem klinicznym (*clinically isolated syndrome – CIS*) wykazano, że podanie IVIG zmniejsza prawdopodobieństwo progresji do SR oraz zmniejsza liczbę i objętość zmian w obrazach T2-zależ -

nych rezonansu magnetycznego w porównaniu z grupą placebo (badanie II klasy wiarygodności) [66].

W dużym (318 chorych) badaniu z randomizacją i z grupą kontrolną otrzymującą placebo, dotyczącym skuteczności IVIG w dawce 1 g/kg m.c. co miesiąc przez okres 27 miesięcy w postaci wtórnie postępującej SR nie wykazano klinicznych korzyści ze stosowania IVIG (brak wpływu na roczny wskaźnik rzutów, progresję w skali EDSS czy objętość zmian w obrazach T2-zależnych rezonansu magnetycznego) (badanie I klasy wiarygodności), niemniej wykazano istotne zmniejszenie zaniku mózgowia pod wpływem leczenia IVIG [67]. W badaniu z grupą kontrolną z użyciem IVIG podawanych w dawce 0,4 g/kg m.c. co miesiąc przez dwa lata u chorych na pierwotnie postępującą SR ($n = 34$) lub wtórnie postępującą SR ($n = 197$) wykazano wydłużenie czasu braku progresji w grupie chorych z pierwotnie postępującą postacią SR (dane spełniające kryteria wiarygodności klasy II) [68]. W ostatnio opublikowanym uaktualnionym przeglądzie badań klinicznych Cochrane Multiple Sclerosis Group [69] analizowano dane z 10 prób klinicznych z randomizacją prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, dotyczących IVIG w SR, z czego 6 spełniło kryteria metodologiczne narzucone przez autorów [59–62, 65–67]. Autorzy stwierdzili, że istnieją dowody na skuteczność IVIG w postaci nawracająco-zwalniającej SR w postaci zmniejszenia wskaźnika rzutów choroby, wydłużenia czasu do pierwszego rzutu choroby oraz zwiększenia proporcji chorych wolnych od rzutów.

Podsumowując – stosowanie IVIG w SR jest rekomendowane jako leczenie drugiej linii w postaci nawracająco-zwalniającej choroby [13], w przypadku niemożności wdrożenia konwencjonalnych terapii immunomodulujących z powodu reakcji niepożądanych, chorób współistniejących, a w szczególności w okresie ciąży (siła zalecenia B). Nie zaleca się stosowania IVIG w leczeniu wtórnie postępującej postaci SR ani w leczeniu rzutów choroby, jako uzupełnienia terapii metyloprednizolonem. Nie ma wystarczających dowodów, by zalecać stosowanie IVIG w CIS oraz w pierwotnie postępującej postaci SR.

Polineuropatia w gammopatiach monoklonalnych

Neuropatie paraproteinemiczne to neuropatie występujące zarówno w łagodnych, jak i złośliwych gammopatiach monoklonalnych IgG, IgA lub IgM. Dotychczas przeprowadzono dwa badania z randomizacją i z grupą kontrolną otrzymującą placebo, prowadzone

w układzie naprzemiennym łącznie u 33 chorych z neuropatią IgM-paraproteinemiczną [69,70] oraz jedno badanie z randomizacją prowadzone metodą otwartej próby, porównujące skuteczność IVIG i rekombinowanego interferonu u 20 chorych [71]. Badania [69,70] dostarczyły dowodów spełniających kryteria wiarygodności II klasy na skuteczność stosowania IVIG w neuropatiach paraproteinemicznych IgM. Uzyskiwano krótkoterminową poprawę zaburzeń czucia oraz objawów ruchowych. Nie przeprowadzono dotąd badań z grupą kontrolną dotyczących skuteczności IVIG w neuropatiach związanych z paraproteinałą klasy IgG lub IgA. Zastosowanie IVIG zaleca się w przypadkach neuropatii demielinizacyjnych związanych z obecnością paraproteiny IgM (siła zalecenia B) oraz w przypadkach przebiegających ze znaczną niesprawnością lub gwałtownym pogorszeniem stanu chorego [3,13,72].

Zespoły paranowotworowe

Zespoły paranowotworowe to heterogenna grupa rzadkich chorób. Badania nad skutecznością stosowania IVIG w leczeniu zespołów paranowotworowych obejmują przede wszystkim opisy klinicznych przypadków. Istnieją dowody na skuteczność IVIG w LEMS. W badaniu z randomizacją prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby u 9 chorych na LEMS po podaniu IVIG obserwowano poprawę siły mięśniowej, funkcji oddechowych oraz zmniejszenie nasilenia objawów opuszkowych [73] (dane spełniające kryteria wiarygodności II klasy). Opisywano także przypadki korzystnego efektu terapeutycznego IVIG w neuromiotonii [74], paraneoplastycznym zespole opsoklonie-ataksja u dzieci z *neuroblastoma* [75], a także w zapaleniu układu limbicznego.

Zespół post-polio

Zespół post-polio charakteryzuje się osłabieniem siły mięśniowej, zanikami mięśni oraz dolegliwościami bólowymi rozpoczynającymi się kilka lat po ostrym zapaleniu rogów przednich rdzenia kręgowego. Etiologia zespołu nie została ustalona. W piśmiennictwie istnieją dwa badania z randomizacją obejmujące łącznie 155 chorych z zespołem post-polio, u których zastosowano IVIG [76,77], a także jedno badanie prowadzone u 14 chorych metodą otwartej próby bez grupy kontrolnej [78] oraz opis przypadku [79] (dane IV klasy wiarygodności). W badaniu Gonzaleza i wsp. [77] zaobserwowano istotną poprawę w zakresie siły mięśniowej rzędu 8,3% po dwóch cyklach

IVIG w czasie 3 miesięcy (dane I klasy wiarygodności). Z uwagi na brak badań dotyczących modelu dawkowania, efektów długoterminowych oraz aspektów ekonomicznych, aktualnie nie zaleca się rutynowego stosowania IVIG w zespole post-polio, z wyjątkiem chorych, u których szczególnie szybko postępuje niedowład oraz zanik mięśni, zwłaszcza w przypadkach, gdy potwierdzono aktywny proces zapalny w rdzeniu kręgowym.

Podziękowania

Przygotowanie prezentowanego opracowania dotyczącego stosowania dożylnych immunoglobulin w leczeniu chorób neurologicznych zostało zainicjowane przez prof. Huberta Kwiecińskiego. Włożył w nie wiele wysiłku. Podczas naszych spotkań roboczych przewodniczył obradom i był ich moderatorem. Przedwczesna śmierć nie pozwoliła Profesorowi na jego dokończenie. Czujemy się jednak w obowiązku wspólnie podjętą pracę dokończyć i opublikować.

Autorzy opracowania pragną podziękować za cenne uwagi w trakcie opracowywania tekstu Annie Kamińskiej, Hannie Drac i Annie Kostera-Pruszczyk.

Oświadczenie

Autorzy zgłaszają brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

- Hughes R.A., Swan A.V., van Doorn P.A. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 6: CD003280.
- Van Doorn P.A., Kitwaard K., Walgaard C. IVIG treatment and prognosis in the Guillain-Barré syndrome. *J Clin Immunol* 2010; 30 (supl. 1): S74-S78.
- Donofrio P.D., Berger A., Braunagan 3rd T.H. i wsp. Consensus statement: the use of intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular conditions. Report of the AANEM ad Hoc Committee. *Muscle Nerve* 2009; 40: 890-900.
- Van Doorn P.A., Dippel D.W.J., Vermeulen M. Long term iv immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2007; 12 (supl.): 89.
- Van der Meché F.G.A., Schmitz P.I.M., the Dutch Guillain-Barré Study Group. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med* 1992; 326: 1123-1129.
- Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Group. Randomized trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatment in the Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1997; 349: 225-230.
- Moi M., Kuwabara S., Fukutake T. i wsp. Intravenous immunoglobulin therapy for Miller Fisher syndrome. *Neurology* 2007; 68: 1144-1146.
- Bushra J.S. Miller Fisher syndrome: an uncommon acute neuropathy. *J Emerg Med* 2000; 18: 427-430.
- Overell J.R., Hsieh S.T., Odaka M. i wsp. Treatment for Fisher syndrome, Bickerstaff's brainstem encephalitis and related disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD004761.
- Koller H., Kieseier B.C., Jander S. i wsp. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *N Engl J Med* 2005; 352: 1343-1356.
- Van Schaik I.N., Winer J.B., de Haan R. i wsp. Intravenous immunoglobuline for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 2: CD001797.
- EFNS/PNS on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2010; 15: 1-9.
- Elovaara I., Apostolski S., van Doorn P. i wsp. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases: EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. *Eur J Neurol* 2008; 15: 893-908.
- Nobile-Orazio E. Multifocal motor neuropathy. *J Neuroimmunol* 2001; 115: 4-18.
- Carpo M., Cappellari A., Mora G. i wsp. Deterioration of multifocal motor neuropathy after plasma exchange. *Neurology* 1998; 50: 1480-1482.
- Claus D., Specht S., Zieschang M. Plasmapheresis in multifocal motor neuropathy: a case report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 533-535.
- Van den Berg L.H., Lokhorst H., Wokke J.H. Pulsed high-dose dexamethasone is not effective in patients with multifocal motor neuropathy [comment]. *Neurology* 1997; 48: 1135.
- Azulay J.-P., Blin O., Pouget J. i wsp. Intravenous immunoglobulin treatment in patients with motor neuron syndromes associated with anti-GM1 antibodies: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 1994; 44: 429-430.
- Federico P., Zochodne D.W., Hahn A.F. i wsp. Multifocal motor neuropathy improved by IVIG: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 2000; 55: 1256-1262.
- Leger J.M., Chassande B., Musset L. i wsp. Intravenous immunoglobulin therapy in multifocal motor neuropathy: a double-blind, placebo controlled study. *Brain* 2001; 124: 145-153.
- Van den Berg L.H., Kerkhoff H., Oey P.L. i wsp. Treatment of multifocal motor neuropathy with high dose intravenous immunoglobulins: a double blind, placebo controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59: 248-252.
- Van Schaik I.N., Van den Berg L.H., de Haan R. i wsp. Intravenous immunoglobuline for multifocal motor neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 2: CD004429.
- Leger J.M., Viala K., Cancalon F. i wsp. Intravenous immunoglobulin as short- and long-term therapy of multifocal motor neuropathy: a retrospective study of response to IVIG and of its predictive criteria in 40 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 93-96.
- Van den Berg-Vos R.M., Franssen H., Wokke J.H.J. i wsp. Multifocal motor neuropathy: diagnostic criteria that predict

- the response to immunoglobulin treatment. *Ann Neurol* 2000; 48: 919-926.
25. Cats E.A., van der Pol W.L., Piepers S. i wsp. New intravenous immunoglobulin (10% IVIg) for treatment of multifocal motor neuropathy. A prospective study of efficacy, safety and tolerability. *J Neurol* 2008; 255: 1598-1599.
 26. Eftimov F, Vermeulen M., de Haan R.J. i wsp. Subcutaneous immunoglobulin therapy for multifocal motor neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2009; 14: 93-100.
 27. Dimberg E.L. Treatment of multifocal motor neuropathy with immunoglobulin: does route of administration matter? *Eur J Neurol* 2009; 16: 553-554.
 28. Harbo T, Andersen H., Hess A. i wsp. Subcutaneous versus intravenous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy: a randomized, single-blinded cross-over trial. *Eur J Neurol* 2009; 16: 631-638.
 29. Fateh-Moghadam A., Wiek M., Besinger U. i wsp. High-dose intravenous gammaglobulin for myasthenia gravis. *Lancet* 1984; 1: 848-849.
 30. Gajdos P, Outin H., Elkharrat D. i wsp. High-dose intravenous gammaglobulin for myasthenia gravis. *Lancet* 1984; 1: 406-407.
 31. Arsura E.L., Bick A., Brunner N.G. i wsp. High-dose intravenous immunoglobulin in the management of myasthenia gravis. *Arch Intern Med* 1986; 146: 1365-1368.
 32. Cosi V, Lombardi M., Piccolo G. i wsp. Treatment of myasthenia gravis with high-dose intravenous immunoglobulin. *Acta Neurol Scand* 1991; 84: 81-84.
 33. Arsura E.L., Bick A., Brunner N.G. i wsp. Effects of repeated doses of intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Am J Med Sci* 1988; 295: 438-443.
 34. Gajdos P, Chevret S., Clair B. i wsp. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Clinical Study Group. *Ann Neurol* 1997; 41: 789-796.
 35. Gajdos P, Tranchant C., Clair B. i wsp. Treatment of myasthenia gravis exacerbation with intravenous immunoglobulin: a randomized double-blind clinical trial. *Arch Neurol* 2005; 62: 1689-1693.
 36. Ronager J., Ravnborg M., Hermansen I. i wsp. Immunoglobulin treatment versus plasma exchange in patients with chronic moderate to severe myasthenia gravis. *Artif Organs* 2001; 25: 967-973.
 37. Wolfe G.I., Baron R.J., Foster B.M. i wsp. Myasthenia Gravis-IVIg Study Group. Randomized, controlled trial of intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2002; 26: 549-552.
 38. Zinman L., Ng E., Brit V. IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis: a randomized controlled trial. *Neurology* 2007; 68: 837-841.
 39. Hoch W., McConville J., Helms S. i wsp. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med* 2001; 7: 365-368.
 40. Pasnoor M., Wolfe G.I., Nations S. i wsp. Clinical findings in MuSK-antibody positive myasthenia gravis: a U.S. experience. *Muscle Nerve* 2010; 41: 370-374.
 41. Kostera-Pruszczyk A., Kamińska A., Dutkiewicz M. i wsp. MuSK-positive myasthenia gravis is rare in the Polish population. *Eur J Neurol* 2008; 15: 720-724.
 42. Shibata-Hamaguchi A., Samuraki M., Furui E. i wsp. Long-term effect of intravenous immunoglobulin on anti-MuSK antibody-positive myasthenia gravis. *Acta Neurol Scand* 2007; 116: 406-408.
 43. Gajdos P, Chevret S., Toyka K. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 1: CD002277.
 44. Bain P.G., Motomura M., Newsom-Davis J. i wsp. Effects of intravenous immunoglobulin on muscle weakness and calcium-channel autoantibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 1996; 47: 678-683.
 45. Barth D., Nabavi Nouri M., Ng E. i wsp. Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis. *Neurology* 2011; 76: 2017-2023.
 46. Maddison P, Newsom-Davis J. Treatment for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 2: CD003219.
 47. Vedelera C.A., Antoinet J.C., Giometto B. i wsp. Management of paraneoplastic neurological syndroms: report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol* 2006; 13: 682-690.
 48. Dalakas M.C., Ilia I., Dambrosia J.M. i wsp. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med* 1993; 329: 1993-2000.
 49. Al-Mayouf S.M., Laxer R.M., Schneider R. i wsp. Intravenous immunoglobulin therapy for juvenile dermatomyositis: efficacy and safety. *J Rheumatol* 2000; 27: 2498-2503.
 50. Sansome A., Dubowitz V. Intravenous immunoglobulin in juvenile dermatomyositis – four year review of nine cases. *Arch Dis Child* 1995; 72: 25-28.
 51. Cherin P, Pelletier S., Teixeira A. i wsp. 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: 467-474.
 52. Chrin P, Herson S., Wechsler B. i wsp. Efficacy of intravenous gammaglobulin therapy in refractory polymyositis and dermatomyositis: an open study with 20 adult patients. *Am J Med* 1991; 91: 162-168.
 53. Cherin P, Piette J.C., Wechsler B. i wsp. Intravenous gamma globulin as first line therapy in polymyositis and dermatomyositis: an open study in 11 adult patients. *J Rheumatol* 1994; 21: 1092-1097.
 54. Choy E.H., Hoogendijk J.E., Lecky B. i wsp. Immunosuppressant and immunomodulatory treatment for dermatomyositis and polymyositis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 3: CD003643.
 55. Dalakas M.C., Sonies B., Dambrosia J. i wsp. Treatment of inclusion-body myositis with IVIg: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 1997; 48: 712-716.
 56. Walter M.C., Lochmuller H., Toepfer M. i wsp. High-dose immunoglobulin therapy in sporadic inclusion body myositis: a double-blind, placebo-controlled study. *J Neurol* 2000; 247: 22-28.
 57. Dalakas M.C., Hoffman B., Fujii M. i wsp. Controlled study of intravenous immunoglobulin combined with prednisone in the treatment of IBM. *Neurology* 2001; 56: 323-327.

58. Dalakas M.C., Fujii M., Li M. i wsp. High-dose intravenous immune globulin for stiff-person syndrome. *N Engl J Med* 2001; 345: 1870-1876.
59. Achiron A., Gabbay U., Gilad R. i wsp. Intravenous immunoglobulin treatment in multiple sclerosis. Effect on relapses. *Neurology* 1998; 50: 398-402.
60. Fazekas F., Deisenhammer F., Strasser Fuchs S. i wsp. Randomised placebo-controlled trial of monthly intravenous immunoglobulin therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. Austrian Immunoglobulin in Multiple Sclerosis Study Group. *Lancet* 1997; 349: 583-593.
61. Lewanska M., Siger-Zajdel M., Selmaj K. No difference in efficacy of two different doses of intravenous immunoglobulins in MS: clinical and MRI assessment. *Eur J Neurol* 2002; 9: 565-572.
62. Sorensen P.S., Wanschler B., Jensen C.V. i wsp. Intravenous immunoglobulin G reduces MRI activity in relapsing multiple sclerosis. *Neurology* 1998; 50: 1273-1281.
63. Sorensen P.S., Fazekas F., Lee M. Intravenous immunoglobulin G for treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a meta-analysis. *Eur J Neurol* 2002; 9: 557-563.
64. Rieckmann P., Toyka K.V., Bassett C. Escalating immunotherapy of multiple sclerosis – new aspects and practical application. *J Neurol* 2004; 251: 1329-1339.
65. Fazekas F., Lublin F.D., Li D.; PRIVIG Study Group; UBC MS/MRI Research Group. Intravenous immunoglobulin in relapsing-remitting multiple sclerosis: a dose-finding trial. *Neurology* 2008; 71: 265-271.
66. Achiron A., Kishner I., Sarova-Pinhas I. i wsp. Intravenous immunoglobulin treatment following the first demyelinating event suggestive of multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Neurol* 2004; 61: 1515-1520.
66. Hommes O.R., Sorensen P.S., Fazekas F. i wsp. Intravenous immunoglobulin in secondary progressive multiple sclerosis: randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1149-1156.
67. Pöhlau D., Przuntek H., Sailer M. i wsp. Intravenous immunoglobulin in primary and secondary chronic progressive multiple sclerosis: a randomized placebo controlled multicentre study. *Multi Scler* 2007; 13: 1107-1117.
68. Gray O., McDonnell G.V., Forbes R.B. Intravenous immunoglobulins for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 3: CD002936.
69. Dalakas M.C., Quarles R.H., Farrer R.G. i wsp. A controlled study of intravenous immunoglobulin in demyelinating neuropathy with IgM gammopathy. *Ann Neurol* 1996; 40: 792-795.
70. Comi G., Roveri L., Swan A.; Inflammatory neuropathy Cause and Treatment Group. A randomised controlled trial of intravenous immunoglobulin in IgM paraprotein associated demyelinating neuropathy. *J Neurol* 2002; 249: 1370-1377.
71. Mariette X., Chastang C., Louboutin J.P. i wsp. A randomised clinical trial comparing interferon- α and intravenous immunoglobulin in polyneuropathy associated with monoclonal IgM. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63: 28-34.
72. EFNS/PNS guideline on management of paraproteinemic demyelinating neuropathies (first version). *J Peripher Nerv Syst* 2010; 5: 185-195.
73. Bain P.G., Motomura M., Newsom-Davis J. i wsp. Effects of intravenous immunoglobulin on muscle weakness and calcium-channel autoantibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 1996; 47: 678-683.
74. Alesi G., DeRueck J., De Bleecker J. i wsp. Successful immunoglobulin treatment in a patient with neuromyotonia. *Clin Neurol Neurosurg* 2000; 102: 173-175.
75. Mitchell W.G., Davalos-Gonzalez Y., Brumm V.L. i wsp. Opsoclonus-ataxia caused by childhood neuroblastoma: developmental and neurologic sequelae. *Pediatrics* 2002; 109: 86-98.
76. Farbu E., Rekand T., Vik-Mo E. i wsp. Post-polio syndrome patients treated with intravenous immunoglobulin: a double-blinded randomized controlled pilot study. *Eur J Neurol* 2007; 14: 60-65.
77. Gonzalez H., Sunnerhagen K.S., Sjöberg I. i wsp. Intravenous immunoglobulin for post-polio syndrome: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2006; 5: 493-500.
78. Kaponides G., Gonzales H., Olsson T. i wsp. Effect of intravenous immunoglobulin in patients with post-polio syndrome – an uncontrolled pilot study. *J Rehabil Med* 2006; 38: 138-140.
79. Farbu E., Rekand Y., Gilhus N.E. i wsp. Intravenous immunoglobulin in postpolio syndrome. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2004; 124: 2357-2358.