

Herseninfarct/TIA: Immunoglobulinen

7014

IVIg = intraveneus toegediende immunoglobulinen; SCIg= subcutaan toegediende immunoglobulinen;
TE= trombotisch event

CONCLUSIE

Er is onvoldoende onderbouwing voor een contra-indicatie. Er is geen bewijs dat een patiënt met een doorgemaakt herseninfarct of TIA en behandeling met immunoglobulines, een groter risico loopt op het ontwikkelen van een herseninfarct of TIA.

Uit een systematische review zonder de te onderzoeken populatie, bleek daarnaast dat er geen bewijs is dat immunoglobulinen het risico op het ontwikkelen van een trombotische gebeurtenis verhogen. (Er is wel een lichte verhoging gevonden, maar deze was niet significant).

AANVULLENDE OPMERKINGEN

MeSH-term Immunoglobulines niet gebruikt omdat hier ook o.a. monoklonale antilichamen onder vallen en dit daardoor teveel zoektermen opleverde. De monoklonale antilichamen vallen onder een andere groep die apart beoordeeld is. Mogelijk mechanismen die genoemd worden voor verhoogd risico zijn onder andere hyperviscositeit van het bloed, vasospasmen en formatie van aggregaten.

PICO

P(atient)	Patiënt met doorgemaakt herseninfarct of TIA
I(ntervention)	Immunoglobulinen
C(omparison / Control)	Placebo
O(utcome)	Optreden herseninfarct of TIA

Datum literatuursearch: 21-08-2018

Pubmed

Zoekterm:

IVIg AND (stroke OR ischemic attack OR brain infarction)
((((("Stroke"[Mesh] OR "Ischemic Attack, Transient"[Mesh] OR "Brain Infarction"[Mesh]))))) AND IVIg

Geen resultaten.

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Zoekterm:

IVIg AND (stroke OR ischemic attack OR brain infarction)

(((((("Stroke"[Mesh] OR "Ischemic Attack, Transient"[Mesh] OR "Brain Infarction"[Mesh]))))) AND IVIg

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Ammann et al (2016). Intravenous immune globulin and thromboembolic adverse events: a systematic review and meta-analysis of RCTs. <i>American journal of hematology</i> , 91(6), 594-605.	Resultaten • Systematische review met daarin 31 RCT's vergeleken vanaf 1995, waarin IVIg is vergeleken met placebo, geen behandeling of de standaard behandeling. • 2318 patiënten en 1811 controles zijn geïnccludeerd. • In de IVIg groep ervoeren 12 (0,52%) een trombotisch event (1 AMI, 1 ischemische beroerte, 10 VTE's) • In de controle groep ervoeren 8 (0,44%) een trombotisch event (3 AMI's, 5 VTE's) • OR op een trombotisch event was 1,10 (95 BI: 0,44-2,88), niet significant. Opmerkingen SHB • Ischemische beroerte niet apart bekeken, alleen trombotische gebeurtenissen in zijn geheel.
Caress et al (2009). Case-control study of thromboembolic events associated with IV immunoglobulin. <i>Journal of neurology</i> , 256(3), 339-342.	Resultaten • Case-controle studie die 19 patiënten vergelijkt met controles die binnen 2 weken na toedienen van IVIg een trombo-embolisch event (TE) ervoeren. (TE kon zijn hartinfarct, beroerte, embolie, diep veneuze trombose). • Bestaande risicofactoren waar naar gekeken is: ischemische hartziekten, cerebrovasculaire aandoening, roken, hypertensie, hyperlipidemie, DM. • Het risico voor het ontwikkelen van een TE na toedienen van IVIg is statistisch significant verhoogt bij aanwezigheid van 4 van de onderzochte risicofactoren. • De oddsratio voor het ontwikkelen van een TE na gebruik van IVIg in aanwezigheid van de risicofactor cerebrovasculaire aandoening is 1,70. (95% BI 0,46-6.36, niet significant, N=5, vergeleken met 7 controles). Het was niet gespecificeerd welke cerebrovasculaire aandoeningen dit zijn. Opmerkingen SHB • Relatief kleine aantallen • Risico op TE is in zijn geheel bekeken, niet apart risico op CVA/TIA.
Caress et al (2003). The clinical features of 16 cases of stroke associated with administration of IVIg. <i>Neurology</i> , 60(11), 1822-1824.	Resultaten • Case-serie van 16 cases van een ischemisch herseninfarct of TIA, er was geen sprake van hersenbloedingen. • 88% van de cases trad binnen 24 uur op na toedienen IVIg. De rest binnen 4 dagen na stoppen met de behandeling. • 15 van de 16 patiënten hadden 1 of meerdere risicofactoren voor een herseninfarct (DM, hypertensie, eerder CVA/TIA) • 2 g/kg was de hoogste dosis die werd gegeven. • 3 van de 498 patiënten (0,6%) die tussen 1998-2002 IVIg ontvingen hebben een CVA/TIA gehad. • Gemiddelde leeftijd was 66,1 jaar. Opmerkingen auteurs • 0,6% is niet zeker: kan overschat zijn doordat patiënten in het ziekenhuis zieker zijn dan normale populatie, of onderschat door

	het retrospectieve karakter van de studie en milde TIA's misschien onopgemerkt zijn gebleven. Opmerkingen SHB • Incidentie beroerte is in NL 0,2-0,3%, in populatie >65 jaar 1,1%; TIA 0,2% (NHG standaard beroerte). Gevonden waarde in studie ligt onder waarde voor oudere populatie. • Het blijft lastig om conclusies te trekken door retrospectieve studie.
Labeyrie et al (2016). Cerebral infarction following subcutaneous immunoglobulin therapy for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. <i>Muscle & nerve</i>, 54(1), 166-167.	Case report Resultaten • Een 56 jarige vrouw met chronische inflammatoire demeyeliniserende polyneuropathie kreeg Ig IV in een dosis van 2g/kg gedurende 5 dagen iedere 6 weken. Na 8 jaren werd dit omgezet naar SC ivm problemen met aanprikken van de vaten. 15 weken na start van SC therapie kreeg ze een cerebraal arterieel infarct. Opmerkingen auteurs • Patiënt had hypergammaglobulinemie (door therapie) en hypercholesterolemie (173 mg/dl). • Beroerte is mogelijk veroorzaakt door veranderende distributiekinetiek.
Nakano et al (2016). Two young stroke patients associated with regular intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy. <i>Journal of the neurological sciences</i>, 361, 9-12.	Case serie Resultaten • 2 cases van een ischemisch infarct na IVIg. • Vrouw van 26 die sinds haar 13^e maandelijks IVIg kreeg voor common variable immunodeficiency (CVID). 6 dagen na een infusie trad ischemisch infarct op. Patiënt had geen vasculaire risicofactoren. • Man van 37 jaar oud met CVID, die IVIg kreeg iedere drie weken vanaf zijn 7^e jaar. Een acuut cerebraal infarct trad op 9 dagen na laatste infusie. De man was een zware roker. Hierna nog twee infarcten. Patiënt bleek lymfekanker te hebben. Na behandeling hiervan bleef hij stabiel, nadat ook dosis IVIg gehalveerd was. Opmerkingen auteurs • CVID is niet geassocieerd met een verhoogd risico op trombotische gebeurtenissen. Opmerking SHB • Verband is lastig vast te stellen omdat patiënten het middel al jaren gebruikten.
Chang et al (2014). Cerebral infarction 3 weeks after intravenous immunoglobulin for Miller Fisher syndrome: a case report. <i>Journal of medical case reports</i>, 8(1), 100.	Case report Resultaten • Man met Miller Fisher syndroom werd behandeld met IVIg (0,4g/kg/dag, 5 dagen). 25 dagen hierna ontwikkelde hij een cerebraal infarct. Opmerkingen auteurs • Waarschijnlijk niet veroorzaakt door hyperviscositeit /hypercoagulabiliteit of vasospasmen, ivm duur van 25 dagen voordat infarct optrad. Halfwaardetijd is 23-25 dagen.

Choi et al (2012). Acute cerebellar infarction associated with intravenous gammaglobulin treatment in idiopathic thrombocytopenic purpura. <i>Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases</i> , 21(8), 917-e9.	Case report Resultaten • 58-jarige vrouw met ITP (immuun trombopenie) die IVIg had gekregen (1g/kg/dag, 2 dagen) kreeg 5 dagen daarna een cerebraal infarct met hersenbloedingen. • Gebruikte ook antihypertensiva en antidiabetica • BMI van 38,2. • Coagulatie parameters waren te hoog, oa fibrinogeen, D-dimeer, fibrine. Opmerkingen SHB • Lastig verband met therapie aan te tonen i.v.m. 3 risicofactoren voor beroerte aanwezig: hypertensie, DM en overgewicht.
Katz et al (2003). Stroke and deep venous thrombosis complicating intravenous immunoglobulin infusions. <i>Archives of dermatology</i> , 139(8), 991-993.	Case report Resultaten • 67 jarige vrouw met symptomen van spierzwakte, heliotrope rash en papules werd behandeld met IVIg gedurende 2 dagen. • Bij tweede behandeling werd een cerebraal arterieel infarct waargenomen. Opmerkingen SHB • Patiënt had ook hypertensie.
Ramírez et al (2014). Symptomatic thromboembolic events in patients treated with intravenous-immunoglobulins: results from a retrospective cohort study. <i>Thrombosis research</i> , 133(6), 1045-1051.	Resultaten • Retrospectieve cohort studie onder 303 mensen die met IVIg behandeld werden. • 5 patiënten hadden een beroerte (1,6%) en 2 een TIA (0,7%). • In patiënten die een trombotisch event ervoeren werd gemiddeld gezien een hogere dosis IVIg gebruikt dan aanbevolen. (589,4mg/kg/dag vs 387 mg/kg/dag, p<0,001). Opmerkingen SHB • Niet duidelijk of onder beroerte ook hersenbloeding viel.

EMBASE

Zoekterm: ('cerebrovascular accident':ab,ti OR 'brain infarction':ab,ti OR 'transient ischemic attack':ab,ti) AND 'immunoglobulin':ab,ti

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Hachulla et al (2017). High dose subcutaneous immunoglobulin for idiopathic inflammatory myopathies and dysimmune peripheral chronic neuropathies treatment: observational study of quality of life and tolerance. <i>International Journal of Neuroscience</i> , 127(6), 516-523.	Resultaten • Observationele studie in 23 patiënten die minstens drie maanden waren geswitcht van IVIg naar SCIg. • In de 6 maanden dat patiënten gevolgd werden was SCIg even effectief. • 1 patiënt ontwikkelde een cerebrovasculair infarct (4,5%). • Het kon niet vastgesteld worden dat het infarct door SCIg was veroorzaakt. Opmerkingen auteurs • De subcutane toedienweg wordt over het algemeen beter verdragen dan de intraveneuze.

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Clinical guidelines for immunoglobulin use. 2011.	Geen relevante informatie opgenomen

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Gammaquin (normaal humaan immunoglobuline) 15-03-2016 *vergelijkbare informatie: SPC Hizentra, Cuvitru, Subcuvia, Gammagard, Octagam, Nanogam, Flebogamma, Intratect, Kiovig, Privigen, Gamunex, Gammaquin, Gammanorm.	4.4 Bijzondere voorzorgen voor gebruik Trombo-embolie Het gebruik van immunoglobulinen is in verband gebracht met arteriële en veneuze trombo-embolische voorvallen zoals myocardinfarct, beroerte, diepe veneuze trombose en longembolie. Patiënten dienen voldoende gehydrateerd te zijn vóór gebruik van immunoglobulinen. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met reeds bestaande risicofactoren voor trombotische voorvallen (zoals gevorderde leeftijd, hypertensie, diabetes mellitus in combinatie met een voorgeschiedenis van vaatziekte of trombotische episodes, patiënten met verworven of erfelijke trombofiele aandoeningen, patiënten met langdurige periodes van immobilisatie, ernstig hypovolemische patiënten, patiënten met ziekten waarbij de viscositeit van het bloed toeneemt). Patiënten dienen geïnformeerd te worden over de eerste symptomen van tromboembolische voorvallen zoals kortademigheid, pijn in en het opzwellen van een ledemaat, focale neurologische uitvalsverschijnselen en pijn op de borst. Patiënten dienen geadviseerd te worden om onmiddellijk contact met hun arts op te nemen zodra een van deze symptomen zich voordoet.

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Nee	Nee	29 oktober 2018