

Veneuze trombo-embolie: immunoglobuline, normaal 7097

VTE= veneuze trombo-embolie; IVIg: intraveneuze immunoglobuline; DVT: diep veneuze trombose; cp: centipoise (eenheid voor viscositeit), SEH: spoedeisende hulp; ALS: amyotrophic lateral sclerosis

Datum literatuursearch: 23-01-2019

CONCLUSIE

Er is te weinig onderbouwing gevonden om te kunnen concluderen dat het gebruik van intraveneuze immunoglobulinen een veneuze trombo-embolie kan uitlokken bij patiënten zonder risicofactoren. Toch is besloten om te bewaken. Dit wordt hieronder toegelicht.

Er zijn geen klinische studies gevonden, alleen casus. Er worden weinig patiënten genoemd in de gevonden artikelen. Patiënten met een voorgeschiedenis van verhoogde trombo-embolie hebben een verhoogd risico op trombose en het gebruik van immunoglobulinen zou dit risico nog verder kunnen verhogen. Er worden in de literatuur plausibele mechanismen genoemd waaronder het verhogen van de serumviscositeit.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Mogelijke mechanismen waardoor IVIg trombose kan veroorzaken:

- Verhoogde serumviscositeit door het inspuiten van vooral hoge doseringen IVIg
- Verontreiniging van het preparaat met factor XI(a)

PICO

P(atient)	Patiënten die eerder een veneuze trombo-embolie gehad hebben
I(ntervention)	immunoglobulinen
C(omparison / Control)	placebo
O(utcome)	Veneuze trombo-embolie

PUBMED

Zoektermen:

immunoglobulins AND venous thromboembolism

filters: clinical trial, review, full text, humans, English, MeSH terms, meta-analysis

Bron	Bewijs	Resultaten/ opmerkingen
Paran D et al. Venous and arterial thrombosis following administration of intravenous immunoglobulins. Blood Coagul Fibrinolysis 2005 ;16:313-8.	Score: 2 Casus: n= 2 (n = aantal patiënten met veneuze trombose in voorgeschiedenis en IVIg) Review: n = 12 (n = aantal patiënten met veneuze trombose na IVIg)	Resultaten casus: Vrouw, 41 jaar, voorgeschiedenis van DVT, obees, immobiel: • IVIg 0,7 g/kg/dag gedurende 3 dagen. • 3 behandelingen IVIg gehad • tijd tussen stop infusie en optreden veneuze trombose onbekend Man, 65 jaar, voorgeschiedenis van DVT: • IVIg 0,4 g/kg/dag gedurende 1 dag • DVT 4 uur na infusie • Heterozygoot voor factor V Leiden (verhoogde stollingsneiging) Literatuuronderzoek (review): • Er zijn casus van nieuwe DVT na IVIg beschreven Opmerkingen auteurs: • Risicofactoren voor veneuze trombose na IVIg zijn obesitas en immobiliteit • Mogelijke verklaringen voor optreden veneuze trombose na IVIg: -verhoging bloedviscositeit met als gevolg veneuze stase -aanwezigheid van factor XI in IVIg-producten met als gevolg bevordering van de bloedstolling. • Bij 4 andere patiënten zonder DVT in voorgeschiedenis ook veneuze trombose tijdens of vlak na IVIg
Vucic S et al. Thromboembolic complications of intravenous immunoglobulin treatment. Eur Neurol. 2004;52:141-4. Epub 2004 Oct 12.	Score: 2 n=1 (n = patiënt met veneuze trombose in voorgeschiedenis en IVIg)	Resultaten • Patiënt had eerder een DVT na behandeling met IVIg. Deze DVT was geassocieerd met het inbrengen van een veneuze canule. • 240 uur na laatste IVIg-infusie trad veneuze trombose op. Voorafgaand aan incident had patiënt 8 behandelingen IVIg gehad. • Dosering IVIg: 0,4 g/kg elke 4 weken, infusiesnelheid 10 g/uur • Serumviscositeit was normaal (1,4 cp) Opmerkingen auteurs • Verhoging van de serumviscositeit is niet waargenomen in de beschreven casus en vormt voor deze casus geen verklaring voor DVT. Dit is wel door anderen als mogelijk mechanisme beschreven. • Aanwezigheid van verontreiniging met stollingsfactoren en/of vasoactieve aminen vormt mogelijk een verklaring voor het optreden van trombose.

Butler KS et al. Pulmonary embolism associated with intravenous immunoglobulin therapy. Ann Pharmacother. 2003 37:1530.	Score: 1 n=1 (casus, letter to the editor)	Resultaten • Patiënt, 55 jaar met historie DVT bezocht SEH met pulmonaire embolie. • Eerste DVT rond start IVIg-behandeling • Dosering IVIg niet bekend. Toedienfrequentie eerst 2 keer per week, later 1 keer per week. • Laatste IVIg-infusie 7 dagen voor bezoek aan SEH • Comedicatie: warfarine (chronisch), zo nodig oxycodon/paracetamol en amitriptyline. • INR subtherapeutisch (1,73, normaal 2-3), partiële tromboplastinetijd verlengd (45,7 seconden, normaal 21-35 seconden) M.b.v. de Naranjoscore werd bepaald dat behandeling IVIg de meest waarschijnlijke oorzaak was van de pulmonaire embolie.
--	--	---

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Emerson GG et al. Thrombotic complications after intravenous immunoglobulin therapy in two patients. Pharmacotherapy. 2002; 22:1638-41.	Resultaten • 2 casus, onbekend of er een voorgeschiedenis is met trombose. • patiënt 1 (vrouw, 54 jaar): geen IVIg therapie in de geschiedenis, obees. Bij opname voor het eerst IVIg 1 g/kg/dag gedurende 2 dagen voor idiopathische trombocytopenie, met een infusieduur van 5 uur. Ontwikkelde veneuze trombose tijdens 2^e infusie (op dag 6), stop IVIg. Comedicatie: prednison 60 mg/dag, oraal. Immobiel, droeg wel “Venodyne boots”. • Patiënt 2 (vrouw, 33 jaar), eerder behandeld met IVIg, obees: IVIg 400mg/kg/dag gedurende 5 dagen voor Evans’ syndroom, met een infusieduur van 5 uur. Comedicatie: intraveneuze corticosteroïden in hoge dosis. 1 week later veneuze trombose. 5 maanden later IVIg 30 g/dag gedurende 5 dagen en hooggedoseerde corticosteroïden intraveneus. 6 uur na de laatste infusie trad pulmonaire trombose op en de patiënt overleed. Opmerkingen auteurs • Mogelijk mechanisme voor trombose na IVIg: verhoging van de bloedviscositeit. Dit is dosisafhankelijk en kan wekenlang aanhouden. • IVIg zou de trombocytenaggregatie bevorderen. • IVIg wordt gedoseerd op gewicht i.p.v. intravasculair volume. De beschreven patiënten hadden obesitas en zijn blootgesteld aan een hoge intravasculaire concentratie IVIg en overeenkomende hoge serum- viscositeit
Katz KA et al. Stroke and deep venous thrombosis complicating intravenous immunoglobulin infusions. Arch Dermatol. 2003 ;139(8):991-3.	Resultaten • Patiënt (vrouw, 65 jaar) zonder voorgeschiedenis van verhoogde stollingsneiging • IVIg 1 g/kg per dag gedurende 2 dagen. Start met 2 g/uur, in 2 uur opgehoogd tot 8 g/uur. Toediening via rechterarm. 4 uur na start infusie: uitgebreide veneuze trombose in rechterarm. Opmerkingen auteurs • IgG geeft dosisafhankelijke verhoging van serumviscositeit, wat mogelijk een verklaring vormt voor het optreden van trombose na IVIg-infusie. • Een andere mogelijke oorzaak is een IVIg-gemedieerde verhoging in bloedplaatjesaggregatie. • FDA heeft hoge infusiesnelheden en hoge doseringen IVIg als potentiële risicofactoren voor trombotische voorvallen in risicopatiënten geïdentificeerd.

Dalakas MC. High-dose intravenous immunoglobulin and serum viscosity: risk of precipitating thromboembolic events. <i>Neurology</i>. 1994;44:223-6.	Resultaten • 5 ALS-patiënten, serumviscositeit bij start studie gemiddeld 1,5 cp (range 1,3-1,7 cp). Steeds na maandelijkse IVIg-infusie was serumviscositeit verhoogd met gemiddeld 0,6 cp (range 0,1-1,0 cp). • In de maand voor de volgende IVIg-infusie werd de serumviscositeit weer normaal. Na de eerste 2 infusies was er cumulatie in de toename in serumviscositeit • 8 patiënten met een vorm van polyneuropathie, serumviscositeit bij start studie gemiddeld 1,6 cp (range 1,2-1,8 cp). Steeds na IVIg-infusie was serumviscositeit verhoogd met gemiddeld 0,7 cp (range 0,3-0,9 cp). • In de maand voor de volgende IVIg-infusie werd de serumviscositeit weer bijna normaal. • IVIg verhoogde de serumviscositeit in alle patiënten ongeacht hun leeftijd of de gebruikte infusiesnelheid Opmerkingen auteurs • Mechanisme waarop IVIg serumviscositeit verhoogt onduidelijk • Lijkt gerelateerd aan hoge hoeveelheid IgG. Bij verhoogde serumviscositeit was IgG 7x zo hoog als normaal. Bij hoge concentraties is de kans op aggregaatvorming en verhoging van de serumviscositeit hoger. • Er was veel intra-individuele variatie bij patiënten voor IgG en IgA. IgM heeft een hoge moleculaire massa maar speelde bij deze patiënten geen rol.
Wolberg AS et al. Coagulation factor XI is a contaminant in intravenous immunoglobulin preparations. <i>Am J Hematol</i>. 2000 ;65:30-4.	Resultaten • 29 producten van 8 fabrikanten getest • 26 producten verkortten de stollingstijd van plasma met factor XI-deficiëntie • 14 van deze 26 producten hadden een factor XI-activiteit van meer dan 0,001 E/ml ten opzichte van normaal gepoold plasma Opmerkingen auteurs • de onderzochte handelsproducten bevatten stollingsactiviteit die geïdentificeerd is als geactiveerde factor XI • Specifieke zuiveringsprocessen waren niet de enige bepalende factor voor de hoeveelheid verontreiniging met factor XI in het uiteindelijke IVIg-product. • Factor XI kan tijdens het bewaren na reconstitutie ook omgezet worden in factor XIa • Geen directe correlatie tussen aanwezigheid factor XI in IVIg-preparaten en een verhoogd risico op trombotische complicaties aangetoond tot nu toe. Meer onderzoek is nodig.

Bilal J et al. Intravenous immunoglobulin-induced pulmonary embolism: it is time to act! Am J Ther. 2016;23:e1074-7.	Resultaten Casus • Man, 57 jaar, voorgeschiedenis van hypertensie, hyperlipidemie, essentiële tremor, selectieve IgG-deficiëntie en Hodgkin-lymfoom in remissie, kreeg pulmonaire embolie en diep veneuze trombose in zijn benen, 3 dagen na toediening van 40 gram IVIg • IVIg werd off label gebruikt voor IgG-deficiëntie • Comedicatie: acetylsalicylzuur, amlodipine, lisinopril, atorvastatine Opmerkingen auteurs • Mogelijke mechanisme: verhoging bloedviscositeit, onbekend of dit dosis- of therapieduurafhankelijk is • Andere mogelijke mechanismen: bloedplaatjesactivatie, verhoogde fibrinogeenconcentratie, activatie van het serum-complementsysteem, inductie van productie van vasoconstrictieve cytokines en arterieel vasospasme • Profylactische antistollingstherapie moet worden overwogen bij patiënten met een hoog risico op trombose, in ieder geval voor de duur van de therapie
---	---

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC GammaQuin e.a.*, 30-08-16	<u>Waarschuwing:</u> Het gebruik van immunoglobulinen is in verband gebracht met arteriële en veneuze trombo-embolische voorvallen zoals 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 patiënten met verworven of erfelijke trombofiele aandoeningen, 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.
SPC's FleboGamma DIF 23-01-19	<u>Waarschuwing:</u> Er zijn klinische aanwijzingen van een verband tussen IVIg-toediening en trombo-embolische incidenten zoals longembolie en diepe veneuze trombose. Deze worden waarschijnlijk veroorzaakt door een relatieve toename van de bloedviscositeit door de hoge instroom van immunoglobuline bij risicopatiënten. Er moet dan ook voorzichtigheid worden betracht bij het voorschrijven en infunderen van IVIg bij patiënten met overgewicht en patiënten met reeds aanwezige risicofactoren voor trombotische incidenten zoals patiënten met verworven of erfelijke ziekten met verhoogde stollingsneiging en patiënten met ziekten die de bloedviscositeit verhogen. Bij patiënten met risico op trombo-embolische bijwerkingen moeten IVIg-producten worden toegediend met de minimaal haalbare infusiesnelheid en dosis. <u>Bw:</u> Zeer zelden: trombo-embolische reacties zoals longembolie en diepe veneuze trombose.

*Hizentra 30-04-18

RISICOFACTOREN

Risicofactoren	Trombose in de familieanamnese, trombofilie, recente tromboflebitis maligniteit, recent beentrauma, zwangerschap en kraamperiode, immobiliteit, gevorderde leeftijd, chronische ziekten (zoals nierinsufficiëntie, ziekte van Crohn, hartfalen, reumatoïde artritis), vliegereizen, recente operatie, obesitas en roken. (NHG-standaard Diepe veneuze trombose en longembolie, 2017 en Scott IC et al, Drug Saf. 2018 Mar 2, doi: 10.1007/s40264-018-0651-5)
----------------	---

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	ja	ja	14-11-2019