



Ischemische hartziekten: immunoglobuline (i.v.) 7226

Datum literatuursearch: 01-10-2020

IVIg: intraveneus immunoglobuline
Ig: immunoglobulinen
MI: myocardinfarct
AP: angina pectoris
SEH: spoedeisende hulp
RCT: randomized clinical trial
OR: odds ratio
BI: betrouwbaarheidsinterval
RD: risk difference
DVT: diep veneuze trombose
ASA = acetylsalicylzuur

CONCLUSIE

Zowel in de productinformatie van de fabrikanten van IVIg als in de literatuur wordt gewaarschuwd voor gebruik bij patiënten met risicofactoren voor ischemische hartziekten. Er zijn casus beschreven waarin het ontstaan van een myocardinfarct wordt geassocieerd met IVIg. In een meta-analyse werd geen verhoogd risico op arteriële trombose gevonden. De auteurs geven aan dat niet zeker is of de resultaten geëxtrapoleerd kunnen worden naar patiënten met risicofactoren hiervoor.

Er lijkt sprake te zijn van een zeldzaam, maar ernstig effect.

Er is sprake van een relatieve contra-indicatie bij patiënten met ischemische hartziekten.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

PICO

P(atient)	Patiënten met ischemische hartziekte (in de voorgeschiedenis): angina pectoris, myocardinfarct
I (ntervention)	Intraveneus immunoglobuline
C (omparison/ Control)	Placebo/ geen intraveneus immunoglobuline
O(utcome)	Invloed op beloop van angina pectoris of risico op (recidief) myocardinfarct

Zoekterm:

PubMed:

Immunoglobulin AND (myocardial infarction OR angina pectoris OR ischaemic heart disease) AND (contraindication OR adverse event)

Filters applied: Meta-Analysis, Review, Systematic Review, Humans, Dutch, English

Immunoglobulin AND (myocardial infarction OR angina pectoris OR ischaemic heart disease) AND (contraindication OR adverse event)

Filters applied: Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Humans, Dutch, English

Eerdere literatuursearch in PubMed (maart 2020, apotheker in opleiding): Immunoglobulins AND (myocardial infarction OR angina pectoris OR ischemic heart disease) AND contraindication

Bron	Bewijs	Resultaten/ opmerkingen
Stenton S.B., et al. Myocardial infarction associated with intravenous immune globulin. <i>Ann Pharmacother.</i> 2005; 39: 2114 – 18.	Score: 2 Casus n = 1 Review: n = 19 (gepubliceerde casus)	Resultaten: Casus: 81-jarige man met o.a. angina pectoris in de anamnese kreeg 0,5 g/kg per dag IVIg voor toxische epidermale necrolyse na allopurinolgebruik. - Dertig minuten na start van het infuus kreeg patiënt last van een drukkende pijn op de borst. Dit werd behandeld met 650 mg paracetamol, zonder resultaat. - Het infuus werd gestopt en de patiënt kreeg 325 mg ASA. Een half uur later werd het infuus weer gestart. - Het infuus werd daarna nog een aantal keren gestopt en herstart vanwege ademhaling en wederom pijn op de borst. Ook na zuurstoftoediening werd het IVIg-infuus herstart. Er werd longoedeem vastgesteld. - IVIg werd blijvend gestopt nadat een MI was vastgesteld. Review: 19 casus van met IVIg geassocieerd MI zijn gevonden. IVIg werd in de meeste casus in hoge dosering gegeven (2 g/kg per behandeling). 14 casus hadden minimaal 1 risicofactor (obesitas (n = 2), ischemische hartziekte (n = 9), hypercholesterolemie (n = 4), diabetes (n = 1), hypertensie (n = 7)) - In 7 casus trad een infarct op tijdens het IVIg infuus waarvan 2 gevallen tijdens het eerste infuus. Bij 11 patiënten trad een MI op na voltooiing van de behandeling met IVIg. - In totaal herstelden 12 patiënten en overleden er 6 als gevolg van het MI. Opmerkingen auteurs: - Andere factoren kunnen bij de 81-jarige patiënt hebben bijgedragen aan het ontstaan van een MI. Mogelijk werd hij voorafgaand aan zijn ziekenhuisopname niet optimaal behandeld voor zijn cardiovasculaire aandoening. - Een relatie met IVIg lijkt waarschijnlijk, omdat de symptomen terugkeerden toen de patiënt opnieuw werd blootgesteld aan het IVIg-infuus.
Elkayam O et al. Acute myocardial infarction associated with high dose intravenous immunoglobulin infusion for autoimmune disorders. A study of four cases. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2000; 59(1): 77-80.	Casus Score: 2 n = 4	Resultaten: - Casus 1 - Een 60-jarige man met arteriële hypertensie in de voorgeschiedenis (twee jaar) kreeg 660 mg/kg IVIg gedurende acht uur per dag gedurende drie dagen. 10 dagen later kreeg de patiënt een acuut MI. Behandeling bestond uit ASA, trombolytische therapie en heparine. - Casus 2 - Een 41-jarige vrouw met coronaire hartziekten in de familieanamnese en diep veneuze

		trombose in beide benen in de voorgeschiedenis kreeg 1 g/kg/dag IVIg binnen acht uur gedurende 2 dagen. Patiënte kreeg na de tweede gift pijn op de borst. Na een IVIg-behandeling van 12 maanden was er sprake van terugkerende pijn op de borst, maar een normaal ECG. 6 maanden later werd opnieuw een maandelijkse behandeling met IVIg gestart. 3 dagen na de derde behandeling met IVIg kreeg patiënte pijn op de borst met uitstraling naar de nek en armen. Drie dagen later viel patiënte flauw, wat gepaard ging met ernstige bradycardie. Ze werd met succes gereanimeerd. • Een 67-jarige man kreeg 0,4 g/kg/dag IVIg gedurende vijf dagen. Enkele uren na het eerste infuus dat gedurende drie uur was ingelopen, kreeg de patiënt een MI. De IVIg behandeling werd herstart met een dosering van 0,4 g/kg/dag, toegediend in 6-7 uur per keer gedurende 5 dagen en vervolgens herhaald om de zes weken. De patiënt heeft op het moment van schrijven 3 aanvullende IVIG-kuren gekregen zonder verdere complicaties. • Een 67-jarige man met een TIA in de voorgeschiedenis kreeg 400 mg/kg/dag IVIg, toegediend in 8 uur per keer gedurende 5 dagen. Een dag na het voltooien van de tweede IVIg-kuur ontwikkelde de patiënt een beroerte in de linkerhersenhalft. IVIg werd herstart. Op dag 4 van de vijfde kuur kreeg de patiënt een acuut MI. Opmerkingen auteurs: • IVIg kan mogelijk invloed hebben op het cardiovasculaire systeem door induceren van een toename in plasmavolume en door een verhoging van de bloedviscositeit. • Bij patiënten met stabiele angina pectoris kan de bloedviscositeit al verhoogd zijn. Verdere verhoging door IVIg kan leiden tot ischemie en MI. Opmerkingen KNMP: • Genoemd als referentie 20 door Paran et al. 2005 en door Marie et al. 2006. • Meegenomen in review Stenton et al. 2005. Hier apart vermeld, omdat patiënten met ischemische hartziekte in de voorgeschiedenis worden beschreven.
--	--	--

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Ammann E.M., et al. Intravenous immune globulin and thromboembolic adverse events: A systematic review and meta-analysis of RCTs.	Resultaten • Systematische review en meta-analyse • 31 RCT's met in totaal 4129 volwassen patiënten en per RCT minimaal 40 deelnemers: 2318 met IVIg, 1811 controles met placebo, geen behandeling of de gebruikelijke behandeling. • Mediane <i>follow up</i> duur: 9 maanden.

Am J Hematol. 2016; 91(6): 594-605.	• Er werd geen significant toegenomen risico op trombo-embolische gebeurtenissen (acuut MI, ischemische beroerte of veneuze trombo-embolie) gevonden bij patiënten die werden behandeld met IVIg: OR=1,10, 95% BI: 0,44 – 2,88, $I^2 = 0\%$ (geen significante heterogeniteit tussen geïnccludeerde studies). • Ook bij aparte analyses voor arteriële en veneuze trombose werd geen significant verhoogd risico gevonden. Voor arteriële trombose: OR 0,38, 95% BI 0,04-2,70. • Van de 2318 patiënten die met IVIg werden behandeld, kreeg 1 een acuut MI. 1 patiënt kreeg een ischemische beroerte en 10 patiënten veneuze trombo-embolie. • Van de 1811 controles kregen 3 patiënten een acuut MI en 5 patiënten een veneuze trombo-embolie. Opmerkingen auteurs • Het lage risico op acuut myocardinfarct en ischemische beroerte en het lage tot matige risico op veneuze trombo-embolie dat werd waargenomen in deze patiëntenpopulatie, zouden mogelijk verklaard kunnen worden door de relatief jonge leeftijd van de patiëntenpopulatie (mediane leeftijd: 47 jaar; spreiding = 29 –70). • Het gevonden risico op arteriële trombose lag in dezelfde orde van grootte als wat verwacht kan worden voor volwassenen van middelbare leeftijd. Een deel van het lage aantal arteriële trombotische gebeurtenissen in de geïnccludeerde studies kan mogelijk worden verklaard door onderrapportage of het niet altijd herkennen als (bij-)effect van de behandeling. • De meeste trombo-embolische events werden geobserveerd in patiënten met multipale sclerose (die wegens immobiliteit een verhoogd risico hebben) en patiënten met Alzheimer (die met hun hoge leeftijd ~70 jaar ook een verhoogd risico hebben). • De geïnccludeerde publicaties bevatten weinig informatie over de methodes die werden gehanteerd om bepaalde bijwerkingen vast te stellen. Voorzichtigheid is geboden bij extrapolatie van de resultaten naar patiënten met een hoger uitgangsrisk op trombo-embolische gebeurtenissen. Opmerkingen KNMP • Marie et al. 2006 en Paran et al. 2005 zijn meegenomen in deze systematische review.
Marie I et al. Intravenous immunoglobulin-associated arterial and venous thrombosis; report of a series and review of the literature. Br J Dermatol. 2006;155:714-21	Resultaten: • Medische dossiers van 46 patiënten met een auto-immuunziekte over de periode 2002-2004 bekeken: 26 mannen, 20 vrouwen, mediane leeftijd 52,5 jaar. • 2 patiënten (4%) kregen een MI tijdens behandeling met IVIg, waarvan 1 MI in de voorgeschiedenis had. • De eerste was een 63-jarige man met polymyositis. Hij werd behandeld met maandelijks 1 g/kg IVIg per dag gedurende 2 dagen, met een infusiesnelheid van 10 g/uur. 2 dagen na het 9^e IVIg-infuus trad een MI op, waarvoor ASA en heparine werden gegeven. 2 maanden later werd IVIg hervat in een dosering van 0,4 g/kg/dag gedurende 5 dagen per maand, onder hartmonitoring. In totaal werden nog 3 IVIg-behandelingen gegeven zonder complicaties. • De tweede was een 45-jarige man met dermatomyositis. Hij kreeg maandelijks IVIg 1g/kg/dag gedurende 2 dagen, met een

	infusiesnelheid van 10 g/uur. 4 uur na het 3^e IVIg-infuus trad een MI op. De patiënt werd behandeld met ASA, heparine en een bètablokker en IVIg werd gestopt. Opmerkingen auteurs: - In de literatuur worden verschillende mogelijke verklaringen beschreven voor het protrombotische effect van IVIg. Bijvoorbeeld toename van het aantal trombocyten, een agonistisch effect op de trombocytenaggregatie, een synergistisch effect met albumine en fibrinogeen, mogelijke aanwezigheid van factor XI of antifosfolipide-antilichamen in IVIg-producten en veranderingen in het cytokineprofiel. Ook is arterieel vasospasme gemeld. Opmerkingen KNMP: - Dit artikel is door Ammann et al. 2016 gebruikt als referentie.
Paran D et al. Venous and arterial thrombosis following administration of intravenous immunoglobulins. <i>Blood Coagulation and Fibrinolysis</i>. 2005; 16: 313-318.	Resultaten: - Gezocht in Medline over periode 1966-2004. 53 casus van arteriële trombose na IVIg zijn gevonden (beroerte bij 36 patiënten, MI bij 13 patiënten, zowel MI als beroerte bij 2 patiënten en ischemie in ledematen bij 2 patiënten). Bij 2 casus was er sprake van zowel arteriële als veneuze trombose. 4 patiënten met een MI en 1 met zowel MI als beroerte overleden aan de gevolgen hiervan. 26 van 36 patiënten die arteriële trombose ontwikkelden en waarvan de dosering bekend was (72%) kregen 0,3-0,6 g/kg IVIg per dag toegediend. 10 van deze 36 patiënten (28%) kregen 0,8-1 g/kg IVIg per dag toegediend. - In 49% van de gevallen van arteriële trombose waarvoor tijd sinds start IVIg bekend was, trad dit op binnen 4 uur na start van het infuus en in 77% binnen 24 uur. 12 van 51 patiënten (24%) die arteriële trombose kregen, hadden coronaire hartziekte in de voorgeschiedenis Opmerkingen auteurs: - De belangrijkste risicofactoren bij patiënten met arteriële trombose waren hoge leeftijd, hypertensie en coronaire hartziekte (<i>coronary artery disease</i>). - Mogelijke oorzaken voor het ontstaan van met IVIg geassocieerde trombose zijn de mogelijke aanwezigheid van factor XI in IVIg-producten, een reversibele toename in arteriële bloeddruk (<i>arterial vascular tone</i>) en verhoging van de bloedviscositeit (heeft vooral veneus effect). - Bij bijvoorbeeld een patiënt met hypertensie en atherosclerose zou een door IVIg geïnduceerd vasospasme kunnen leiden tot disruptie van atherosclerotische plaques. Hierbij zou lokaal trombose en arteriële occlusie kunnen optreden. Opmerkingen KNMP: - Dit artikel is door Ammann et al. 2016 gebruikt als referentie. - Dit artikel is referentie 39 in Marie et al. 2006

Vucic S., et al. Thromboembolic complications of intravenous immunoglobulin treatment. Eur Neurol. 2004; 52(3): 141-144.	Resultaten: • Casus • 7 patiënten met een IVIg-geassocieerde trombo-embolische complicatie (beroerte, MI) zijn geïdentificeerd. • Vijf patiënten (71%) hadden één of meer risicofactoren, waaronder hypertensie, hypercholesterolemie, atriumfibrilleren, perifere vaatziekte, diepe veneuze trombose (DVT) en een voorgeschiedenis van een beroerte. • Alle patiënten kregen elke 4 weken IVIg in een dosering van 0,4 g/kg/ dag of 0,6 g/kg/dag. De infusiesnelheid varieerde van 5 tot 10 g/uur, met een gemiddelde infusiesnelheid van 6,7 g/uur • Vier patiënten ondervonden een cerebrovasculair voorval (1 voorbijgaande ischemische aanval (TIA) en 3 beroertes) tijdens of binnen 24 uur na een IVIg-infusie. Eén patiënt kreeg een MI dat binnen 14 dagen na het voltooiën van de kuur met IVIg optrad. • IVIg werd gestopt na het optreden van de tromboembolische complicatie. Opmerkingen auteurs: • Een verhoging van de serumviscositeit werd niet waargenomen bij de patiënten met een trombo-embolische gebeurtenis anders dan beroerte. Mogelijk bevatten de gebruikte IVIg-producten stollingsfactoren en/of vasoactieve amines. • Opmerkingen KNMP: • Genoemd als referentie door Marie et al. 2006
---	---

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Flebogamma DIF 100 mg/mL, oplossing voor infusie EU 1/07/404 12 september 2019 e.a. *	<u>CI:</u> - <u>Waarschuwing:</u> Er zijn klinische aanwijzingen voor een relatie tussen IVIg-toediening en trombo-embolische voorvallen, zoals myocardinfarct, waarvan men aanneemt dat deze voorvallen verband houden met een relatieve stijging van de viscositeit van het bloed 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 hoge leeftijd, hoge bloeddruk, diabetes mellitus en een voorgeschiedenis van vaatziekten of trombotische aanvallen, patiënten met verworven of erfelijke ziekten met verhoogde stollingsneiging, patiënten met langdurige perioden van immobilisatie, ernstig hypovolemische patiënten 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. Het wordt aangeraden om de bloedviscositeit bij patiënten met een risico op hyperviscositeit te volgen. <u>Bijwerking:</u> (zeer zelden) trombo-embolische reacties zoals myocardinfarct.

*Gammagard S/D 10,0 g, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor infusie, RVG 17034
12 juli 2018

Gamunex 10%, 100 g/mL oplossing voor infusie, RVG 33687, 30 januari 2020

Intratect 100 g/l oplossing voor infusie, RVG 111798, 21 juli 2018

Kiovig 100 mg/mL, oplossing voor infusie, EU/1/05/329, 6 december 2010

Nanogam 100 mg/mL oplossing voor infusie, RVG 118226, 8 maart 2019
 Octagam 10%, oplossing voor infusie, RVG 104459, 20 mei 2018
 Panzyga 100 mg/mL oplossing voor infusie, RVG 117388, 6 september 2018
 Privigen, oplossing voor infusie 100 mg/mL, 2,5g, 5g, 10g en 20g, EU/1/08/446,
 28 november 2017

RISICOFACTOREN

Risicofactoren			
	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Ja	Ja	26-10-2020