



PUBLICATIE VAN DE HOGE GEZONDHEIDSRAAD nr. 8366

**Aanbevelingen aangaande de indicaties voor het toedienen van
immunoglobulinen**

2 juni 2010

1. INLEIDING EN VRAAGSTELLING

Op 31 oktober 2007 kreeg de HGR een adviesaanvraag van de Administrateur-generaal van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten m.b.t. de indicaties voor het gebruik van immunoglobulinen ten opzichte van eventuele alternatieve behandelingen¹.

Intraveneuze immunoglobulinen (IVIG²) zijn therapeutische preparaten van menselijke polyklonale immunoglobulinen die worden verkregen door het poolen van menselijk plasma van gezonde donoren. Oorspronkelijk werden deze enkel gebruikt om bij congenitale en verworven immuundeficiënties de immunoglobulinen te vervangen. Deze behandelingen worden aangewend bij congenitale immuundeficiënties (preventie en behandeling van infecties) en bij immune trombocytopenische purpura (herstel van thrombopenie). Dit is een aandoening met een lage bloedplaatjestelling die meestal te wijten is aan antibloedplaatjes-antistoffen. Zeer lage bloedplaatjestellingen kunnen aanleiding geven tot een abnormale bloedingsneiging en tot bloedingen in de huid.

Dankzij een beter inzicht in hun werkingsmechanisme is het gebruik van IVIG sindsdien aanzienlijk uitgebreid tot andere ziekten, zoals auto-immun- of ontstekingsziekten. De bedoeling is om op deze manier bij de geneeskundige behandeling van infecties de auto-immuniteit en alloreactiviteit te kunnen moduleren en de anti-infectieuze immuniteit te kunnen versterken (Kazatchkine & Kaveri, 2001). De immuunmodulerende effecten van IVIG zouden te wijten zijn aan de aanwezigheid van natuurlijke antistoffen die interageren met ofwel de idiotypes van de auto-antistoffen, die ze neutraliseren, ofwel microbiële epitopen die gelijkaardig zijn of identiek met de eigen antistoffen. De werking van de IVIG berust op een aantal mechanismen, zoals de modulatie van de expressie en functie van de Fc-receptoren op de oppervlakte van de fagocyten, de inhibitie van de van het complement afhankelijke cytotoxiciteit, de modulatie van de cytokineproductie en van de lymfocytenproliferatie, de neutralisatie van de circulerende antistoffen door interactie met de variabele regio's van de IVIG, de modulatie van de rijping en functie van de dendritische cellen (Galeotti et al., 2009).

¹ Brief van dhr. X. De Cuyper, Administrateur-generaal van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten. Deze brief, met datum 16/10/07, draagt de referentie XD/TR/WB/07079/12145 en was geadresseerd aan dhr. G. De Backer, voorzitter van de HGR.

² In het advies wordt de gangbare afkorting "IVIG" gebruikt. Het spreekt vanzelf dat de wijze van toediening de indicatie niet bepaalt. Voor congenitale en verworven immuundeficiënties is subcutane toediening een alternatief.

Momenteel worden immunoglobulinen niet enkel voor de essentiële indicaties gebruikt, maar ook om een groot aantal andere ziekten te behandelen, waaronder tal van aandoeningen waarbij een auto-immune of infectieuze oorzaak wordt vermoed, soms bij gebrek aan andere overtuigende verklaringen.

Naast deze toegenomen vraag naar IVIG dient men ook rekening te houden met de hoge productiekosten en onregelmatige bevoorrading. Het gevolg daarvan is dat deze producten in beperkte mate beschikbaar zijn en er zelfs chronische tekorten heersen. In de ziekenhuizen die een comité hebben opgericht dat toezicht houdt op het gebruik van IVIG, kan het hoge jaarlijkse verbruik worden teruggevoerd naar een beperkt aantal indicaties (bv. chronische neuropathieën) (Darabi et al., 2006). Wanneer de beschikbaarheid van de producten sterk beperkt is, blijft het jaarlijks IVIG-verbruik stabiel, ondanks het dalende aantal behandelde patiënten (Pendergast et al., 2006). Deze daling betreft immers uitzonderlijke toepassingen in empirische omstandigheden. Om deze beperkte beschikbaarheid het hoofd te kunnen bieden, is het dus uiterst belangrijk om over betere bewijzen te beschikken die de klinische bruikbaarheid van IVIG voor de aandoeningen waarvoor deze het meest worden gebruikt, staven. In verschillende landen worden aanbevelingen voor een meer beperkt verbruik toegepast (Boulis et al., 2001; AFSSAPS, 2008; EMA, 2008; Provan et al., 2008; AIEG, 2009; KCE, 2009; ORBCON, 2009). Alles tezamen genomen blijft het optimaal gebruik van immunoglobulinen een sleutelstap in het ter beschikking stellen van deze therapie aan patiënten die ze nodig hebben. Ook al worden er strenge gebruiksregels toegepast, dan nog moet er voortdurend een bijzondere inspanning geleverd worden om de klinische indicaties te standaardiseren en te rationaliseren in functie van de dankzij alternatieve behandelingen geboekte vooruitgang (Kumar et al., 2006; Orange et al., 2006; Robinson et al., 2007; Lin et al., 2007; Mouthon & Guilpain, 2007; NBA, 2007; Negi et al., 2007; Provan et al., 2008; Raanani et al., 2008; Enk et al., 2009; Donofrio et al., 2009; Shebata et al., 2010, 2010b). Aangezien het gaat om een groot aantal aandoeningen, ondanks het gebrek aan voldoende bewijzen, is het onvermijdelijk dat er onderling enkele verschillen bestaan tussen de aanbevolen indicaties.

Om de vraag te kunnen beantwoorden, werd op 9 mei 2008 een deskundigenconferentie georganiseerd. Dankzij deze conferentie kon een overzicht worden verkregen over de wetenschappelijke evidentie inzake de toediening van immunoglobulinen in vergelijking met mogelijke alternatieven.

Het doel van dit advies bestaat erin te onderzoeken of de indicaties voor behandelingen met immunoglobulinen op een rationele manier kunnen worden gerangschikt om in situaties van chronisch tekort verantwoorde keuzes te kunnen maken.

2. AANBEVELINGEN

De HGR is van oordeel dat het onontbeerlijk is om gelegenheden te voorzien om de “weesindicaties” met klinische experts te kunnen bespreken indien het aantal gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken onvoldoende is.

De HGR legt de nadruk op het feit dat wanneer de beslissing wordt genomen om al dan niet immunoglobulinen te gebruiken, er ook steeds alternatieve behandelingen moeten worden overwogen.

Immunoglobulinen kunnen weliswaar worden beschouwd als veilige producten met matige nevenwerkingen, toch zijn de deskundigheid en de ervaring van een specialist nodig om een veilig en optimaal gebruik ervan te waarborgen.

De HGR is van oordeel dat subcutane immunoglobulintoediening voor de geselecteerde indicaties een alternatieve behandeling kan zijn voor intraveneuze immunoglobulinen.

De HGR beveelt aan om ten minste om de vijf jaar de indicaties voor het gebruik van immunoglobulinen te herzien. Hierdoor zal het mogelijk zijn om deze producten optimaal en in overeenstemming met de laatste ontwikkelingen in de wetenschap en de klinische geneeskunde te kunnen gebruiken.

De therapeutische rol van immunoglobulinen wordt voor congenitale immuundeficiënties, post-transfusie purpura en de ziekte van Kawasaki aanvaard.

De behandeling met polyvalente immunoglobulinen wordt ook bij bepaalde ziektebeelden van de volgende aandoeningen aanbevolen:

Immuundeficiëntie ten gevolge van een kwaadaardige hemopathie, chronische lymfoïde leukemie of multipel myeloom;

Lage IgG-gehaltenes in het serum ten gevolge van een allogene hematopoïetische stamceltransplantatie;

Immune trombocytopenie (kinderen en volwassenen);

Foetale en neonatale allo-immuun trombopenie;

Allo-immuun trombopenie – behandeling van de pasgeborene;

Verworven ziekte van von Willebrand;

Erythroblastopenie ten gevolge van een parvovirus B19-infectie;

Tegen corticosteroïden refractaire dermatomyositis (inkusief juveniele);

Tegen corticosteroïden refractaire juveniele dermatomyositis;

Multifocale motorneuropathie;

Chronisch inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie;

Syndroom van Guillain-Barré;

Myasthenia gravis;

Hemolytische ziekte van de pasgeborene (allo-immune hemolytische icterus);

Multiple sclerose.

3. UITWERKING EN ARGUMENTATIE

Lijst met de gebruikte afkortingen:

AvWD = verworven ziekte van von Willebrand; CIDP = chronisch inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie; CLL = chronische lymfoïde leukemie; CMV = cytomegalovirus; CVID = algemene variabele immuundeficiëntie; DM = dermatomyositis; Fc = kristalliseerbaar fragment van een immunoglobulinemolecuul; FNAIT= foetale en neonatale allo-immuun trombopenie; GBS = syndroom van Guillain-Barré; GvHD = graft-versus-host ziekte, HAART = hoogactieve antiretrovirale therapie; HIV = menselijk immuundeficiëntievirus; HZP = hemolytische ziekte van de pasgeborene; Ig = immunoglobuline; ITP = immune trombocytopenie; IVIG = intraveneus immunoglobuline; MG = myasthenia gravis; MM = multipel myeloom; MMN = multifocale motorneuropathie; MS = multiple sclerose; PCR = *polymerase chain reaction*; PTP= post-transfusie purpura; SCIG = subcutaan immunoglobuline; XLA = X-gebonden agammaglobulinemia.

3.1 Methodologie

Om zijn doelstelling te bereiken heeft de HGR een deskundigenconferentie georganiseerd met als titel "Guidelines for the use of immunoglobulins". Deze conferentie vond plaats op 9 mei 2008 in Brussel. Daarvoor heeft het organisatiecomité de meest relevante bijdragen in de literatuur opgezocht en heeft de HGR vier sprekers verzocht bij het voorbereiden van hun uiteenzetting vooral rekening te houden met beschikbare meta-analyses en de bevindingen bekomen uit *evidence based medicine*. Bovendien werd ook aan de sprekers gevraagd om elke persoonlijke opinie duidelijk te vermelden. Een gedrukt document van de uiteenzetting werd aan twee

moderatoren (C.-M. Farber, Brussel, en F. Haerynck, Gent) en twee verslaggevers (C.-M. Farber, Brussel, en M. Delforge, Leuven) overgemaakt om de discussies, waarvoor veel tijd was voorbehouden, te kunnen voorbereiden.

Er kwamen vier uiteenzettingen over zeer gespecialiseerde thema's aan bod:

1. "*Preparation & Mechanism of action of immunoglobulins*" (P. Späth, Bern);
2. "*Rationale for using immunoglobulins*" (S. Kaveri, Paris);
3. "*Clinical indications for the use of immunoglobulins*" (T. Witte, Hannover);
4. "*Side effects of immunoglobulins*" (S. Misbah, Oxford).

De evaluatie van de meest recente kennis op het vlak van het gebruik van immunoglobulinen gebeurde in meerdere stappen: enerzijds in de uiteenzettingen, tijdens de discussies na elke presentatie en tijdens de discussie op het einde van de conferentie, anderzijds bij het voorbereiden door de verslaggevers van een gids betreffende de indicaties voor het toedienen van immunoglobulinen en de validatie van de voorgestelde aanbevelingen door de leden van de werkgroep "Bloed en bloedderivaten" van de HGR.

De aanbevelingen die door al deze experts werden uitgewerkt, werden vervolgens door de werkgroep gevalideerd met het oog op de standaardisering van de praktijk inzake het gebruik van immunoglobulinen in de Belgische ziekenhuizen.

Ze berusten dan ook op een systematisch onderzoek van de richtlijnen. Deze zijn op hun beurt gebaseerd op de beste beschikbare bewijzen (*evidence based guidelines*). Ze werden vervolgens aangevuld met de opinie van de deskundigen.

3.2 Uitwerking

3.2.1. BESCHRIJVING VAN HET PRODUCT

De grootschalige fractionering van plasma-eiwitten begon in 1943, toen er tijdens de tweede wereldoorlog een grotere behoefte was aan albumine. In 1946 ontstond de methode van Cohn-Oncley, dwz. de koude ethanolfractionering van plasma-eiwitten (Cohn et al., 1946). In 1952, na de oorlog, werd het product van de eiwitfractionering voor het eerst gebruikt voor de behandeling van immuundeficiënties (Bruton, 1952). Cohn streefde ernaar om zoveel mogelijk componenten te isoleren en daarbij een maximale zuiverheid te waarborgen. Zijn techniek bleek echter maar beperkt rendabel te zijn, waardoor verschillende variaties werden ontwikkeld. Een breed toegepast alternatief kwam van Kistler en Nitschmann (1962). Deze methode heeft tot doelstelling de productie van albumine en immunoglobuline te verhogen en tegelijkertijd de kosten te verlagen. De meeste huidige productieprocessen voor immunoglobulinen starten met een cryoprecipitatie-stap (gecontroleerd ontdooien bij 2 – 3 °C). Het overblijvende cryosupernatans wordt vervolgens onderworpen aan koude ethanolfractionering. De laatste tijd werd het aantal koude ethanolprecipitatie-stappen gereduceerd ten voordele van de ionenwisselingschromatografie. Dit leidde tot een grotere zuiverheid en een betere opbrengst aan plasmafracties. Toch ligt het rendement aan immunoglobulinen uit dit kostbare plasma nooit hoger dan 50 %. In tabel 1 worden de verschillen tussen plasma uit volledig bloed en afereplasma onderzocht (Waller, 2006; Radosevich & Burnouf, 2010).

Tabel 1. Eigenschappen van plasma uit volledig bloed en afereseplasma.

	Plasma uit volledig bloed	Afereseplasma
Inzamelmethode	Donaties van volledig bloed; niets wordt terug aan de donor toegediend.	Plasmaferese; dankzij continue mechanische scheiding van het bloed, worden de cellulaire componenten terug aan de donor toegediend.
Vergoeding	In de regel, geen (vooral in de Europese Unie)	In de regel (vooral in de Verenigde Staten)
Dekking van de plasmabehoefte wereldwijd	25 – 30 %	70 – 75 %

Risico van contaminatie door ziekteverwekkers

Met het gebruik van plasmaproducten gaat het onvermijdbare risico van contaminatie door pathogene agentia gepaard (zie tabel 2).

Tabel 2. Menselijke ziekteverwekkers met een theoretisch of bevestigd risico van overdracht door bloedcomponenten of plasmaproducten (GAO, 1998; Müller-Breitkreutz, 2000).

Bevestigde overdrachtsweg met gevolgen	Bevestigde overdrachtsweg zonder klinische gevolgen	Geen bevestigde gevallen van overdracht door transfusie	Gemelde gevallen van overdracht via transfusie ^{h)}
Transfusie ^{a)} is een bewezen overdrachtsweg die klinische gevolgen kan hebben	Transfusie ^{a)} is een bewezen overdrachtsweg die geen gekende gevolgen teweegbrengt		
Hepatitis B-virus	Hepatitis D-virus	OSE-agens van de klassieke/sporadische CJD (sCJD) ^{f)}	OSE-agens van de variant van de CJD (vCJD)
Hepatitis C-virus	Hepatitis F-virus	SARS-coronavirus ^{g)}	
HIV 1/2 ^{b)}	Hepatitis G-virus (GBV-C)		
HTLV I/II ^{c)}	SEN-virus ^{d)}		
West-Nijlvirus (WNV)	TT-virus ^{e)}		
Hepatitis A-virus			
Parvovirus B19			
Hepatitis E-virus			

a) De term “transfusie” omvat het medisch gebruik van zowel labiele als stabiele bloedproducten

b) HIV = Human Immunodeficiency Virus (menselijk immuundeficiëntievirus)

c) HTLV = Humaan T- Lymfotroop Virus

d) SEN-virus = transfusie- en hepatitis-gebonden Anellovirus

e) TT-virus = *transfusion transmitted virus*

f) CJD = ziekte van Creutzfeldt-Jakob. Afwijkend geplooid prion-eiwitten worden beschouwd als het infectieuze agens van overdraagbare spongiforme encefalopathieën (OSE) (Llewelyn et al., 2004; Peden et al., 2004; Wroe et al., 2006)

g) SARS = ernstig acuut respiratoir syndroom

h) In april 2007 werden vier gevallen van mogelijke overdracht via niet-gedeleukocyteerd erythrocytenconcentraat gemeld (Zou et al., 2008) en in 2010 was er een verdacht geval van overdracht via een plasmaderivaat (Peden et al., 2010)

Verschillende virussen, zoals HIV, hepatitis B en hepatitis C, kunnen potentieel worden overgedragen door intraveneuze immunoglobulinen. Toch is het hepatitis C-virus het enige dat epidemieën heeft veroorzaakt. Hepatitis C werd in de jaren 70 overgedragen vanuit bijzondere loten anti-D immunoglobulinen, vóór dat het virus werd geïdentificeerd (Lawlor et al., 1999). Dat gebeurde op het einde van de jaren 80. Daarna braken opnieuw epidemieën uit. In 1993-1994 werden in verschillende landen, waaronder de Verenigde Staten, Frankrijk en Ierland, HCV-epidemieën vastgesteld die werden teruggevoerd naar het toedienen van intraveneuze immunoglobulinen. Deze gevallen doken op na het invoeren van anti-HCV tests van de 2^{de} generatie en waren waarschijnlijk het gevolg van het verwijderen van de neutraliserende anti-HCV antistoffen in het plasma dat wordt gebruikt voor het bereiden van de immunoglobulinen (Yap, 1996). Na deze uitbraken werden in 1993 bijkomende virusinactiverende stappen in het productieproces van de intraveneuze immunoglobulinen ingevoerd. Tevens is sinds juli 1999 het uitvoeren van nucleïnezuur amplificatie tests (NAT of *nucleic acid testing*) voor het opsporen van het hepatitis C-virus verplicht voor plasmapools die zijn bestemd voor het bereiden van bloedproducten (Lever et al., 1984; Bresee et al., 1996; Healey et al., 1996; Ravzi et al., 2001). Er is sindsdien geen enkel geval van overdracht meer gemeld.

Het parvovirus B19 is een niet-omhuld virus dat een uiterst grote weerstand vertoont tegen de meeste virusinactiverende of -verwijderende processen die worden gebruikt bij het produceren van bloedproducten. Nanofiltratie zou doeltreffend zijn om dit virus te verwijderen. Aangezien dit virus een hoge prevalentie heeft in de algemene bevolking zijn de meeste fractioneringspools alsook de eindproducten besmet, vaak met een hoge virale belasting (tot 10^{13} geq/mL in de plasmapools). Ondanks deze hoge prevalentie van het virus in het bloed en de bloedproducten worden weinig klinische gevallen vastgesteld. Er zijn echter twee mogelijke gevallen van overdracht van het parvovirus B19 door IVIG gemeld (Erdman et al., 1998; Hayakawa et al., 2002). Uit voorzorg moeten sinds januari 2004 PCR-tests uitgevoerd worden op plasmapools die zijn bestemd voor het produceren van anti-D immunoglobulinen om te verzekeren dat het gehalte aan parvovirus B19-DNA niet meer dan 10.000 IU/mL bedraagt (EDQM, 2008).

Tenslotte kunnen de serologische tests bij ontvangers van IVIG fout positieve resultaten opleveren en een verkeerd bewijs geven voor seroconversie, bv. voor hepatitis A, CMV en hepatitis B (Strobel & Schöniger, 2006), wat in verband wordt gebracht met de passieve overdracht van immunoglobulinen.

Men heeft aangetoond dat het agens van de variant van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob (vCJD) kan worden overgedragen via bloed (Zou et al., 2008). Sindsdien bestaat er een theoretische bezorgdheid dat deze prionen via IVIG zouden kunnen worden overgedragen. Er werden een hele reeks maatregelen getroffen om deze risico's zo veel mogelijk te beperken (HGR, 2005). De bloedtransfusiedienst van het Verenigd Koninkrijk (*UK Blood Transfusion Service*) heeft vooral het gebruik van Brits plasma voor het produceren van bloedproducten verboden, de deleukocytering van rode bloedcellen ingevoerd alsook een follow-up voor alle ontvangers van bloedproducten, inclusief van IVIG bereid uit plasma van donoren die later vCJD gekregen hebben (Zou et al., 2008).

Om een maximale veiligheid te waarborgen, worden reeds bij de plasma-inzameling en de donorselectie maatregelen getroffen. Andere veiligheidsmaatregelen omvatten herhaalde opsporingstests voor verschillende ziekteverwekkers aan de hand van gevoelige technieken zoals serologische methodes en amplificatietests van het genoom (NAT). Voorts dient de capaciteit van het productieproces om pathogenen te verwijderen en/of te inactiveren gemaximaliseerd te worden. Om risico op pathoogoverdracht te minimaliseren wordt er voor alle plasmaproducten naar gestreefd om minstens één, maar bij voorkeur twee, efficiënte virusreductiebehandelingen in het productieproces in te bouwen. Virusreductiebehandelingen kunnen naar gelang hun werkingsmechanisme ingedeeld worden in twee categorieën. Inactivatiestappen resulteren in de vernietiging van de virusdeeltjes en omvatten enerzijds thermale methodes zoals verhitting van waterige oplossingen (pasteurisatie) en verhitting van

gelyofiliseerde producten en chemische methodes zoals solvens/detergens behandeling, behandeling met octaanzuur en incubatie bij lage pH (ongeveer pH 4) anderzijds. Virusverwijderingsstappen zorgen ervoor dat de pathogenen en de gewenste eiwitten in verschillende fracties terechtkomen. De belangrijkste virusverwijderingsmethode is filtratie (nanofiltratie). Fractionatieprocessen zoals cryoprecipitatie, koude ethanolfractionatie, dieptefiltratie, precipitatie met octaanzuur en chromatografie kunnen ook bijdragen tot pathogeenverwijdering maar worden in het algemeen niet beschouwd als efficiënte virusverwijderingsstappen. De meeste pathogeenreductiebehandelingen worden in het eiwitfractionatieproces ingebouwd, hoewel sommige methodes gebaseerd op hitte-inactivatie op de producten in hun finale primaire verpakking worden toegepast. In strenge navolging van de goede productiepraktijken dienen de tijdens het productieproces toegepaste pathogeenreductiebehandelingen gevalideerd te worden (Burnouf, 2007).

Idealiter zou het “volledige proces” voor het tot stand komen van een immunoglobulinenpreparaat van de hoogste kwaliteit dus de volgende elementen moeten omvatten:

1. Inzameling en controle van het plasma;
2. Samenvoeging tot een plasmapool en controle van de pool die voor de productie wordt gebruikt;
3. Fractionering;
4. Veiligheid en klinische doeltreffendheid;
5. Veiligheid ten opzichte van pathogene agentia (gevalideerde methodes);
6. Testen en ter beschikking stellen van de loten;
7. Reiniging en traceerbaarheid (retrospectief);
8. Farmacovigilantie, post-marketingstudies en surveillanceprogramma's;
9. Bij het uitvoeren van de hierboven vermelde activiteiten moeten de goede laboratoriumpraktijken en de goede productiepraktijken streng worden nageleefd.

Niettemin kan thans gesteld worden dat immunoglobulinen veiliger zijn dan ooit tevoren.

Subcutaan immunoglobuline (SCIG)

De eerste behandeling met immunoglobulinen werd inderdaad subcutaan toegediend (Bruton, 1952). In Europa werd deze praktijk opgegeven wegens de lange duur van de behandeling alsook het ontstaan van steriele abcessen op de injectieplaats (Berger et al., 1980; Stiehm et al., 1998). Ze werd vervolgens kort nadien opnieuw ingevoerd in Zweden en in het Verenigd Koninkrijk, waar een multicentrisch onderzoek (Chapel et al., 2000) behandelingen van congenitale immuundeficiënties met subcutaan immunoglobuline heeft vergeleken met behandelingen met intraveneus immunoglobuline. Het ging om een gekruiste multicentrische studie (3 centra) die gedurende twee jaar in Zweden en in het Verenigd Koninkrijk werd gevoerd. De behandelingsmodaliteiten verschilden lichtjes tussen de beide landen: in Zweden werden immers hogere dosissen toegediend. Tweeëndertig patiënten werden opgenomen. De meesten onder hen hadden algemene variabele immuundeficiëntie (CVID). Er werd tussen beide groepen geen enkel significant verschil geregistreerd m.b.t. het aantal infecties. Het percentage systemische ongewenste nevenwerkingen was vergelijkbaar. 5 % voor IVIG, tegenover 3 % voor SCIG. Zestien patiënten kozen voor IVIG en tien voor SCIG. Vier patiënten hadden geen voorkeur en twee onder hen kregen geen IVIG (het preparaat was onbeschikbaar in het Verenigd Koninkrijk, in Zweden ging het om een keuze).

In de Verenigde Staten werd een studie gevoerd met vijftenzestig patiënten die oorspronkelijk IVIG kregen, met een fase van drie maanden om het IgG-gehalte aan de hand van SCIG tot een stabiel niveau te brengen (Ochs et al., 2006). In 91 % van de gevallen ontstonden lichte plaatselijke reacties aan de injectieplaats.

Een andere Amerikaanse studie (Nicolay et al., 2006) vergeleek de levenskwaliteit van patiënten met congenitale immuundeficiënties. Deze werden in twee groepen onderverdeeld: de ene groep bestond uit 28 patiënten aan wie IVIG in het ziekenhuis/op de praktijk van de arts werden toegediend, de andere uit 16 patiënten die thuis IVIG kregen. Hieruit bleek dat de patiënten de voorkeur gaven aan de behandeling thuis. Vervolgens werd de subcutane behandeling ingevoerd. Deze kreeg de voorkeur boven de behandeling met IVIG, omdat zijn weerslag op het dagelijkse leven kleiner was. De patiënten die thuis IVIG kregen, ondervonden SCIG niet als een bijkomende verbetering. Het is interessant om vast te stellen dat in de Verenigde Staten SCIG pas onlangs werden ingevoerd en dat ze zelfs in dit geval meestal door een verpleegkundige worden toegediend en niet door de patiënt zelf of door een familielid. Deze informatie is voor ons zeer waardevol, omdat SCIG in België sinds 2005 beschikbaar zijn.

Volgens ongepubliceerde vaststellingen van Dr. Helen Chapel (Clinical Immunology, John Radcliffe Hospital, Oxford School of Medicine, Oxford, Verenigd Koninkrijk):

- zijn de IgG-gehalten in de bloedbaan stabiel bij personen die een substitutietherapie krijgen met SCIG;
- is het verkregen IgG-gehalte identiek voor beide behandelingsmodaliteiten;
- is de daling van ernstige pulmonale infecties dezelfde voor SCIG als voor IVIG.

Bovendien gaan met de SCIG lichte plaatselijke reacties gepaard, maar veralgemeende reacties zijn extreem zelden. Het preparaat is moeilijk voor te schrijven: 1,6 g per voorschrift (een patiënt die 70 kg weegt zal ten minste 30 g per maand nodig hebben, 7,5 g per week (bij gebruik van 2 pompen!).

Het is belangrijk dat deze patiënten op verschillende momenten van hun leven de keuze krijgen tussen intraveneuze en subcutane preparaten (bv. SCIG zouden beter geschikt kunnen zijn tot de leeftijd van 3 tot 4 jaar, daarna zouden dat IVIG zijn; oudere personen zouden voor IVIG kunnen opteren omdat hun huid te gevoelig is voor subcutane behandelingen met immunoglobulinen). Sommige mensen hebben geen partner die in geval van nood kan helpen (de patiënt en zijn/haar partner moeten een opleiding krijgen opdat deze indien nodig zou kunnen helpen) (Gardulf et al., 1993).

In de toekomst zal het in België waarschijnlijk mogelijk zijn om IVIG thuis te kunnen toedienen. De levenskwaliteit van deze mensen verbetert immers aanzienlijk door in de mate van het mogelijke hun zelfstandigheid te verhogen. Vaak geldt dat ook voor het volhouden van de behandeling (*compliance*), die zij in vele gevallen gedurende hun hele leven zullen moeten krijgen.

De kandidaten voor thuisverzorging moeten echter zorgvuldig worden gekozen. Ze mogen er niet toe worden gedwongen een oplossing te kiezen die voor hen niet geschikt is.

3.2.2. EVENTUELE NEVENWERKINGEN VAN HET GEBRUIK VAN INTRAVENEUZE IMMUNOGLOBULINEN

De intraveneuze immunoglobulinen (IVIG) die thans worden bereid zijn veilige producten. Ernstige nevenwerkingen komen zelden voor.

Deze kunnen in 3 categorieën worden gerangschikt:

- onmiddellijke ongewenste nevenwerkingen die tijdens of na de infusie optreden (met een kleine of een hoge dosis IVIG);
- complicaties die ontstaan na een infusie met hoge dosissen IVIG;
- overdracht van infectieuze agentia (zie deel 3.2.1, tabel 2).

Nevenwerkingen van de infusie

Met de oudere preparaten ontstonden lichte tot matige reacties bij 10 -15 % van de infusies, terwijl dit percentage dankzij de huidige producten naar ongeveer 1 % is gezakt. In een brede prospectieve audit naar de ongewenste nevenwerkingen van 13.508 infusies bij 459 patiënten met een congenitale antistofdeficiëntie stelden Brennan et al. (2003) vast dat de frequentie van deze nevenwerkingen 0,8 % bedroeg. De beroepsbeoefenaars dachten dat de meeste reacties samenhangen met het infusiedebiet en vlug verminderden naarmate dit debiet werd verlaagd. De incidentie van de nevenwerkingen was hoger wanneer de infusies werden toegediend in geval van infectie. Dat wijst erop dat de vorming van immuuncomplexen bestaand uit exogene IVIG en bacteriële antigenen verantwoordelijk zou kunnen zijn voor bepaalde reacties die met de infusie gepaard gaan.

Niettemin omvatten de potentiële klinische nevenwerkingen van een IVIG-infusie onder meer: koude rillingen, hoofdpijn, lichte koorts, misselijkheid, braken, gewrichtspijn, lichte rugpijn en een verminderde bloeddruk. Deze reacties hangen vaak samen met het infusiedebiet en kunnen gemakkelijk worden gecontroleerd door deze te verminderen of door tijdelijk de infusie te onderbreken. Tenslotte zal deze maatregel gepaard gaan met een symptomatische medische verzorging.

Tijdens een studie met gezonde vrijwilligers werd een direct verband gelegd tussen een hoog infusiedebiet en het vrijkomen van vaso-actieve agentia en van cytokines, zoals thromboxane B2 en interleukine-6. Hierdoor kon worden aangetoond dat een hoog debiet een belangrijke rol speelt bij het ontstaan van onmiddellijke ongewenste reacties (Bagdasarian et al., 1998). Geruststellend is de vaststelling dat er in deze cohorten geen ernstige nevenwerkingen met het toedienen van IVIG gepaard gingen. Dat sluit aan bij het feit dat anafylactoïde of anafylactische reacties zeer zelden voorkomen met de huidige IVIG-producten. De eventuele complicaties kunnen vaak worden vermeden door het product eerst langzaam te injecteren en nauwlettend toezicht te houden op het ontstaan van symptomen bij de patiënten tijdens de duur van de infusie en de daarop volgende 30 minuten. Tevens dienen de patiënten zorgvuldig te worden gehydrateerd vóór het begin van de IVIG-infusie. Het gelijktijdige gebruik van diuretica moet worden vermeden (Brannagan et al., 1996). Deze complicaties worden minder vaak waargenomen in geval van subcutane toediening.

Zelden voorkomende, maar ernstigere potentiële nevenwerkingen zijn onder meer:

- *Allergische reactie ten gevolge van een tekort aan IgA met anti-IgA antistoffen*

Er kan een verband worden gelegd tussen de aanwezigheid van anti-IgA antistoffen (1:1.000) en allergische reacties, ofschoon anafylaxie zeer zelden voorkomt. Het is dus aanbevolen om bij patiënten die een tekort vertonen aan IgA in het serum (< 0,05 g/L) na te gaan of er anti-IgA antistoffen aanwezig zijn en om bij patiënten met een hoog gehalte aan anti-IgA antistoffen IVIG-preparaten te gebruiken waaruit de IgA werden verwijderd. Over deze patiënten werd gemeld dat deze IgA bevattende Ig verdragen die subcutaan worden toegediend en dat zij zelfs hun anti-IgA-antistoffen kunnen verliezen (Munks et al., 1998; Sundin et al., 1998; Eijkhout et al., 2003).

- *Nierfalen*

Tussen 1981 en 1998 heeft het FDA meer dan 120 meldingen gekregen van gevallen van acuut nierfalen dat was veroorzaakt door IVIG. In de meeste gevallen was er een verband met sucrose in bepaalde IVIG-preparaten. Patiënten met een vooraf bestaande nieraandoening en/of diabetes lopen een hoger risico om deze complicatie te ontwikkelen. Het inzicht dat sucrose deze aandoeningen veroorzaakt, heeft de fabrikanten ertoe geleid een alternatieve stabilisator op basis van koolhydraten en zonder sucrose te gebruiken (Levy & Pusey, 2000).

Voor patiënten met risicofactoren zoals een voorafgaande aantasting van de nierfunctie, diabetes mellitus, hypovolemie, het gelijktijdige gebruik van potentieel nefrotoxische stoffen en een gevorderde leeftijd kan het gebruik van IVIG-producten zonder sucrose worden overwogen. In dergelijk geval dient ook voor een voldoende hydratering te worden gezorgd.

Complicaties te wijten aan de dosering

- *Trombo-embolische aanvallen*

Er bestaan klinische bewijzen voor het bestaan van een verband tussen het toedienen van IVIG en trombo-embolische aanvallen zoals een acuut myocardinfarct, een cerebrovasculair accident, een longembolie en diepe veneuze trombose. Men veronderstelt dat dit samenhangt met een relatief verhoogde viscositeit van het bloed. Om deze reden is voorzichtigheid geboden wanneer IVIG worden voorgeschreven en toegediend aan patiënten met voorafgaande risicofactoren voor trombo-embolische aanvallen of een eerder bestaande hyperviscositeit (bv. een paraproteïnemie of een polyklonale hypergammaglobulinemie) (Paran et al., 2005).

- *Hemolyse*

Acute hemolytische anemie van immunologische oorsprong (positieve rechtstreekse antiglobulinetest (Coombs)) komt zelden voor en kan samenhangen met een passieve overdracht van antibloedgroep-antistoffen. Bijgevolg kan het gebruik van hoge dosissen IVIG en de daarmee gepaard gaande passieve overdracht van antistoffen een Coombs-positieve acute hemolytische anemie veroorzaken (Thomas et al., 1993; Daw et al., 2008). Ofschoon de richtlijnen van de Europese farmacopee (EDQM, 2008b) stellen dat IVIG geen anti-A en anti-B hemagglutinatie meer mag vertonen vanaf een 1 in 64 verdunning, trachten de meeste fabrikanten een maximale titer van 1:8 toe te passen.

- *Aseptische meningitis*

Deze door tekens en symptomen van meningismus en koorts gekenmerkte complicatie kan binnen 24 uur na het einde van een hoge-dosis IVIG-infusie optreden. Ze werd beschreven bij bijna 10 % van de patiënten die een hoge dosis IVIG hadden gekregen. Het onderzoek van de cerebrospinale vloeistof wijst op een leukocytose (neutrofiel of eosinofiel), maar de kweken zijn negatief. De symptomen verdwijnen in de regel vanzelf en zonder nawerking binnen 3 tot 5 dagen. Een onderliggende migraine is een risicofactor, waaruit kan worden afgeleid dat het passeren van IgG door de bloed-hersen-barrière de oorzaak kan zijn van endothele irritatie in het hersenvlies (Sekul et al., 1994).

- *IVIG voor patiënten met gemengde cryoglobulinemie*

Bij patiënten met een gemengde cryoglobulinemie of B-cel lymfoom met IgM-paraproteïnen en activiteit van het type reumafactor, gaan IVIG-infusies gepaard met een groot risico dat de IgM-component immunocomplexen gaat vormen met de per infusie toegediende IgG, wat leidt tot nierfalen en cutane vasculitis (Odum et al., 2001). Om deze reden wordt het gebruik van IVIG bij deze patiënten beter vermeden.

Varia

Gedurende een periode van 6 tot 12 weken na de behandeling kunnen immunoglobulinen de doeltreffendheid van verzwakt levend-virusvaccins aantasten, zoals die tegen mazelen, rubella, de bof en waterpokken. Voorts kan het kortstondig verhoogde aantal antistoffen die passief in het bloed van de patiënten worden overgedragen tot gevolg hebben dat serologische testen misleidend positieve resultaten opleveren. De klinische ervaring met IVIG wijst erop dat er voor het verloop van zwangerschappen of voor foetussen en pasgeborenen geen schadelijke effecten te vrezen zijn.

3.2.3. DE WERKINGSMECHANISMEN VAN IMMUNOGLOBULINEN

Op basis van onderzoek naar natuurlijke auto-antistoffen (in tegenstelling tot verworven auto-antistoffen) bevelen Kazatchkine en Kaveri het gebruik van IVIG aan voor nieuwe indicaties. Ze hebben de heilzame effecten van IVIG onderzocht bij patiënten met auto-antistoffen gericht tegen stollingsfactor VIII (Bayry et al., 2005).

Het laboratorium van Dr. Kaveri is bijzonder actief in het onderzoek naar de interacties tussen dendritische cellen, T- en B-cellen. De dendritische cellen sturen signalen naar de T- en de B-cellen. De T-cellen zijn onontbeerlijk voor het correct functioneren van de B-cellen. Op grond van een gedetailleerde studie over de signalen die worden uitgewisseld door bij het immuunrespons betrokken cellen, wordt het gebruik van IVIG aanbevolen voor auto-immune en systemische inflammatoire aandoeningen (Bayry et al., 2005). In hun onderzoek werden de regulerende controlemechanismen bij de productie van natuurlijke auto-antistoffen bestudeerd. Bij normale personen kunnen auto-antistoffen gericht tegen thyroglobuline en DNA voorkomen, maar hun gehalten schommelen cyclisch, wat niet het geval is voor "auto-immune patiënten", bv. patiënten met de ziekte van Hashimoto (Kazatchkine & Kaveri, 2001). Een onderzoek naar de antistofrepertoires kan worden verricht met behulp van de microarray technologie (Negi et al., 2007).

In een IVIG-pool bevindt zich een geheel aan antistofrepertoires uit een algemene bevolking. Het bevat:

- allo-antistoffen,
- auto-antistoffen,
- antistoffen gericht tegen antistoffen (anti-idiotypische antistoffen).

Dankzij deze polyklonaliteit zijn IVIG doeltreffend voor het behandelen van bepaalde auto-antistof- of T-cel gemedieerde auto-immune aandoeningen en van bepaalde systemische inflammatoire aandoeningen.

Aanpassing van de cytokineproductie

IVIG moduleren de cytokine- en cytokine-antagonistproductie. Dat is één van de voornaamste mechanismen waarmee immunoglobulinen bij verschillende neuromusculaire aandoeningen, zoals inflammatoire myopathieën, demyeliniserende neuropathieën en myasthenia gravis, een anti-inflammatoire werking in vivo hebben (Ehrlich et al., 2008). Men heeft aangetoond dat IVIG selectief de productie van de interleukine-1-receptorantagonist (IL-1ra), dwz. de natuurlijke antagonist van IL-1 in gezuiverde monocytenkweken, induceert zonder een invloed te hebben op de productie van de pro-inflammatoire cytokines IL-1 α , IL-1 β , IL-6 en TNF- α . Hoewel men de mechanismen achter de selectieve werking van IVIG nog niet volledig heeft ontrafeld, bestaat er geen twijfel over dat zowel de F(ab')₂ als Fc-fragmenten van IgG het waargenomen effect veroorzaken en dat de productie van IL-1ra en IL-8 significant toeneemt wanneer monocytten in de aanwezigheid van autologe lymfocyten worden gekweekt. Bij patiënten met het syndroom van Guillain-Barré daalt het gehalte aan interleukine 1 β in de bloedbaan na een behandeling met IVIG (Andersson et al., 1994). De met de modulering van de cytokineproductie verbonden anti-inflammatoire werking van IVIG is niet tot monocytische cytokinen beperkt. Ze hangt ook sterk af van het vermogen van de IVIG om de productie van de Th1- en Th2-cytokinen aan te passen.

Matiging van de complement-gemedieerde schade

De interactie van IVIG met het complement verhindert de vorming van het C5b-9-complex (Membrane Attack Complex) en de daardoor veroorzaakte complement-gemedieerde weefselschade, door de active bestanddelen van het complement te neutraliseren en de aanval van het complement van de cellulaire doelwitten af te leiden. IVIG binden aan de geactiveerde componenten C3b en C4b op een wijze die respectievelijk afhankelijk en onafhankelijk is van C1q. Op deze wijze verhinderen zij dat deze fragmenten zich zouden afzetten op de oppervlakten die het doelwit zijn van de complementactivatie (Sharief et al., 1999). Het werkingsmechanisme

van IVIG is van belang voor de behandeling van patiënten met een ernstige dermatomyositis, het syndroom van Guillain-Barré of een myasthenia gravis. Zo gaat de werking ervan op dermatomyositis gepaard met een lager C5b-9-gehalte in het plasma en met een significante daling in het aantal op de endomysiale capillairen afgezette C3b- en C5-9-antigenen (Basta et al., 1991).

Fc-fragment- gemedieerde blokkade van de Fc-receptoren

IVIG kunnen tijdelijk de werking van de Fc γ -receptoren op de fagocyten blokkeren door de affiniteit van de Fc-receptoren te verzaadigen, te wijzigen of te verlagen. Aan het einde van dit proces zijn de gesensibiliseerde fagocytair cellen niet in staat om hun fagocytosefunctie uit te oefenen (Basta & Dalakas, 1994). Daarbij komt nog dat uit onderzoek blijkt dat IVIG ook doeltreffend zouden kunnen zijn in de behandeling van ITP door de Fc γ RIIB-expressie op te voeren (Debre et al., 1993; Bussel, 2000). Zo heeft men met een transgeen muizemodel voor ITP kunnen aantonen dat de beschermende werking van IVIG te wijten is aan het feit dat zij in staat zijn om de expressie van de inhibitorische Fc γ RIIB op effectorcellen te induceren. In het omgekeerde geval brengen deze effectorcellen de verwijdering van geopsoniseerde bloedplaatjes teweeg.

Het team van Ravetch heeft aan de hand van experimentele modellen aangetoond dat de gunstige werking van IVIG voornamelijk gemedieerd wordt door een antistoffractie met terminaal sialinezuur aan het met Asn297 verbonden glycaan van de Fc-regio. Zo bleek dat een fractie bestaand uit IVIG verrijkt met sialinezuur bevattende antistoffen anti-inflammatoire eigenschappen bezat die gepaard gingen met de Fc γ RIIB, terwijl het enzymatisch verwijderen van de sialinezuurresten de beschermende werking van IVIG teniet deed. Voorts heeft het team van Ravetch de anti-inflammatoire werking van gesialyleerde Fc-fragmenten van IVIG gereproduceerd aan de hand van een homogeen, volledig recombinant en in 2,6 gesialyleerd eiwit van het Fc-fragment van humaan IgG1 (Samuelsson et al., 2001; Anthony et al., 2008; Nimmerjahn & Ravetch, 2008).

Interactie tussen IVIG en de membraanmoleculen van antigeen-presenterende cellen

IVIG binden aan immunoglobuline-idiotypen, maar reageren ook met een aantal membraanmoleculen van de T- en B-cellen en monocytten die van belang zijn voor de controle over de autoreactiviteit en het teweegbrengen van autotolerantie. Zo heeft men aangetoond dat IVIG antistoffen bevatten die gericht zijn tegen variabele en constante regio's van de $\alpha\beta$ -receptor van de humane T-cel (Marchalonis et al., 1992), cytokines en cytokinereceptoren (Svenson et al., 1998), CD5 (Vassilev et al., 1993), CD4 (Hurez et al., 1994), classe I HLA-moleculen (Kaveri et al., 1996), het RGD-adhesiemotief (Vassilev et al., 1999), de chemokinereceptor CCR5 (Bouhlal et al., 2001), CD40 en Fas (Prasad et al., 1998).

De IVIG remmen de differentiatie en maturatie van de dendritische cellen in vitro en neutraliseren het vermogen van geactiveerde, mature dendritische cellen om IL-12 af te scheiden, maar verhogen de productie van IL-10 (Bayry et al., 2003). IVIG induceren de downregulatie van de costimulerende moleculen die een rol spelen bij de modulatie van de cytokinesecretie. Deze modulatie heeft tot gevolg dat de activatie en proliferatie van de auto- en alloreactieve T-cellen wordt geïnhibeerd. Voorts heeft men vastgesteld dat IVIG inwerken op de differentiatie van dendritische cellen bij patiënten met systemische lupus erythematoses. Dat werd toegeschreven aan een onderdrukte expressie van HLA- en CD80/CD86-moleculen op de dendritische cellen. Met IVIG behandelde immature dendritische cellen bleken ook een beperkt vermogen te hebben om nucleosomen op te nemen (Bayry et al., 2003b).

Recente resultaten leggen de nadruk op het feit dat wanneer IVIG worden toegediend in kleine dosissen die vergelijkbaar zijn met de dosissen die worden gebruikt voor de substitutiebehandeling bij immuundeficiënties, deze een agonistische werking hebben op de differentiatie van defecte dendritische cellen. Daarentegen verlenen de hoge dosissen die worden

gebruikt voor auto-immune en inflammatoire aandoeningen een inhiberend effect op de dendritische cellen (Bayry et al., 2004).

Vooruitzichten

Er werd een aanzienlijke vooruitgang geboekt in het ontrafelen van de mechanismen achter de immuunmodulerende werking van IVIG bij auto-immune en inflammatoire aandoeningen. Het werkingsmechanisme van IVIG is complex: het omvat de modulatie van de expressie en functie van de Fc-receptoren, interferentie met de activering van het complement en het cytokinenetwerk, de productie van anti-idiotypische antistoffen, de regulering van de celgroei en effecten op de activatie, de differentiatie en de effectorfuncties van de T- en de B-cellen.

Er is nog steeds te weinig geweten over de manier waarop IVIG zouden moeten worden toegediend om een optimale immuunmodulatie te bewerkstelligen: moeten de immunoglobulinegehalten in het plasma gedurende lange periodes op een hoog peil worden gehouden of moet het immuunsysteem periodiek worden aangewakkerd door hoge dosissen immunoglobulinen toe te dienen?

Aangezien IVIG vaak worden gebruikt om auto-immune of inflammatoire ziekten te behandelen ofschoon hun doeltreffendheid onvoldoende bewezen is, is het absoluut onontbeerlijk om gecontroleerd onderzoek te verrichten, vooral naar ziekten waarvoor IVIG-behandelingen weliswaar veelbelovend zijn, maar hun doeltreffendheid niet bewezen is.

Toch moet er aan worden herinnerd dat sommige van deze toestanden zo zelden voorkomen dat het onmogelijk kan zijn om dergelijk onderzoek te voeren. In dergelijk geval moet men het eens worden over lagere niveaus van bewijs om het gebruik van IVIG toe te laten voor een aantal zelden voorkomende aandoeningen (Provan et al., 2007).

3.2.4. INDICATIES VOOR HET GEBRUIK VAN POLYKLONALE IMMUNOGLOBULINEN

De bedoeling was om de gegevens die beschikbaar zijn over het gebruik van IVIG te bespreken en om aanbevelingen over hun klinisch gebruik te formuleren.

Ter verduidelijking moet rekening worden gehouden met de volgende elementen:

- Naast de toegelaten indicaties (zie tabel 3) worden IVIG steeds vaker gebruikt in situaties die niet voorzien zijn in de vergunning voor het op de markt brengen van deze producten, vaak voor zeldzame aandoeningen of weesziekten. Het bewijsniveau ter staving van het gebruik van IVIG in deze context is vaak beperkt tot niet-vergelijkende studies of de opinie van deskundigen. Door de stijgende vraag naar IVIG, de krappe voorraad en de hoge kosten is het gebruik ervan beperkt. Toch mogen deze zeldzame indicaties niet worden genegeerd;
- Om immunoglobulinen optimaal te kunnen toepassen moet men beschikken over de kennis en advies van deskundigen. De beslissing om een Ig-behandeling te starten moet worden genomen door een specialist met voldoende deskundigheid en ervaring op dit gebied.

3.2.4.1. De immuundeficiënties (congenitaal, verworven, stamceltransplantaties)

Congenitale immuundeficiënties

Congenitale immuundeficiënties komen veel voor, maar bij veel mensen zullen lichte of matige dalingen in het Ig-gehalte geen verhoogd risico op infecties tot gevolg hebben en dus geen behandeling vergen (Bonilla & Geha, 2003). Patiënten met ernstige hypogammaglobulinemie vertonen daarentegen recidiverende bacteriële infecties die vooral de luchtwegen, het spijsverteringskanaal en de huid aantasten. Congenitale immuundeficiëntiesyndromen worden

doorgaans veroorzaakt door B-celdeficiënties, maar kunnen ook het gevolg zijn van een T-celdefect of van een combinatie van T- en B-celdeficiënties. Onder de meest frequente congenitale immuundeficiënties bevinden zich de volgende aandoeningen: gewone variabele immuundeficiëntie (CVID), IgG-subklassendeficiëntie, X-gebonden agammaglobulinemie (XLA), ernstige gecombineerde immuundeficiëntie (Pirofsky & Kinzey, 1992). De gevalsdefinities voor deze aandoeningen alsook de Europese statistieken kunnen worden geraadpleegd op de internetsite van de *European Society for Immunodeficiencies* (www.ESID.org).

Het voornaamste criterium voor de behandeling is *niet* een bepaald IgG-gehalte waaronder immunoglobulinen (IV of SC) zouden moeten worden toegediend. De drempelwaarde van de “norm” verschilt van het ene laboratorium tot het andere en er kan geen gemiddelde normale waarde worden gegeven. De vermelding “2 standaardafwijkingen onder de gemiddelde laboratoriumwaarde” is achterhaald. Over het algemeen lijden volwassenen met IgG-gehalten < 3,5 g/L aan recidiverende infecties. Dat is een indicatieve waarde. De klinische criteria zoals bepaald in de 10 alarmsymptomen van de Belgische groep over congenitale immuundeficiënties (Farber et al., 2001) moeten worden nageleefd. Het is aanbevolen om het advies van een klinische immunoloog te raadplegen.

Lichte tekorten komen vaak voor, maar voor veel mensen gaan lichte of matige dalingen in de Ig-gehalten niet gepaard met een verhoogd risico op infectie. Deze mensen zullen dus geen immunoglobulinen nodig hebben, maar wel geconjugeerde polysaccharide vaccins, een optimaal gebruik van antibiotica, soms een afwisselende antibioticaprofylaxe, een operatieve behandeling van anatomische defecten, anti-allergische maatregelen en gewijzigde activiteiten (meer lichaamsbeweging, soms fysiotherapie) (Stiehm, 1999).

In 1952 bewees Bruton voor het eerst dat maandelijks Ig-injecties doeltreffend waren om de infectiecomplicaties bij een patiënt met XLA te reduceren (Bruton, 1952). Sindsdien is uitvoerig bewezen dat substitutietherapieën met polyvalente immunoglobulinen levens kunnen redden. Voorts werd waardevolle informatie geleverd over de optimale dosis en over de aan te houden tussentijd bij het toedienen van immunoglobulinen. De meeste infecties kunnen worden beteugeld door IgG toe te dienen waarmee gehalten van 5,5 tot 6,5 g/L in het serum kunnen worden bereikt. De IVIG-dosissen schommelen tussen 300 – 800 mg/kg en de tussentijd tussen de behandelingen zal in de regel niet meer dan 3 tot 5 weken bedragen (Darabi et al., 2006).

Secundaire/verworven immuundeficiënties

Kankerpatiënten en vooral patiënten met hematologische tumoren, zijn vatbaar voor infecties ten gevolge van de onderliggende ziekte, neutropenie, slijmvlieschade, maar ook wegens een hypogammaglobulinemie die is veroorzaakt door de onderliggende tumor of de antineoplastische therapie. De patientenpopulatie bij wie het risico van hypogammaglobulinemie het grootst is, zijn mensen met chronische lymfoïde leukemie (CLL) en met multipel myeloom (MM), aangezien deze aandoeningen vaak gepaard gaan met een verminderde aanmaak van polyklonale immunoglobulinen. Tevens kan bij deze aandoeningen de antineoplastische therapie een bijkomende oorzaak zijn voor hypogammaglobulinemie. Het gebruik van IVIG bij patiënten met CLL of MM wordt gestaafd door gerandomiseerde klinische studies. In 4 gerandomiseerde studies kon dankzij het gebruik van IVIG het aantal ernstige bacteriële infecties worden gereduceerd in vergelijking met patiënten met CLL en een hypogammaglobulinemie en/of een voorgeschiedenis van infecties, maar aan wie men een placebo had toegediend of die helemaal geen behandeling hadden gekregen (CGSICLL, 1988; Griffiths et al., 1989; Boughton et al., 1995; Molica et al., 1996).

Ook voor MM heeft men bewezen dat IVIG-behandelingen gedurende 6 tot 12 maanden een gunstige werking hebben door het risico op ernstige infectieuze complicaties te reduceren (Chapel et al., 1994). Volgens de aangehaalde referenties, andere minder omvangrijke studies en de klinische consensus is het gebruik van IVIG aanbevolen om infecties te voorkomen bij volwassen CLL- of MM-patiënten met hypogammaglobulinemie die onlangs een

levensbedreigende infectie hebben opgelopen of die klinisch relevante recidiverende infecties vertonen die het gebruik van antibiotica vergen. Het is redelijk om aan te nemen dat deze worden veroorzaakt door lage gehalten aan polyklonale Ig (Anderson et al., 2007).

In het verslag van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA, 2008) bevindt zich een voorstel voor een meer beperkt gebruik van IVIG bij CLL en MM. Voor MM luidt de voorgestelde formulering als volgt: *“plateau phase MM patients with hypogammaglobulinemia and recurrent bacterial infections who have failed to respond to pneumococcal immunization”* (dwz. MM-patiënten met hypogammaglobulinemie en recidiverende bacteriële infecties die zich in een plateaufase bevinden en bij wie het antipneumokokkenvaccin geen effect heeft gehad).

Voor CLL stelt het EMA (2008) een herformulering voor van de aanbevelingen van het *British Committee for Standards in Haematology* (BCSH, 2004), *“CLL patients with hypogammaglobulinemia and recurrent bacterial infections, especially those in whom prophylactic antibiotics have failed”* (dwz. CLL-patiënten met hypogammaglobulinemie en recidiverende bacteriële infecties, vooral dan die bij wie het profylactisch toedienen van antibiotica geen effect had). Toch moet men er zich van bewust zijn dat deze belangrijke onderzoeken al meer dan tien jaar oud zijn. Tijdens het laatste decennium is de behandeling van CLL en MM en daarmee verbonden aandoeningen radicaal veranderd. Vooral voor CLL-patiënten is de prognose verbeterd na het invoeren van het antineoplastisch geneesmiddel fludarabine en de monoklonale antistof rituximab. Deze 2 geneesmiddelen kunnen echter ook een langdurige hypogammaglobulinemie tot gevolg hebben (Cabanillas et al., 2006; Nishio et al., 2007). Voorts wordt fludarabine met rituximab soms ook gebruikt voor andere lymfoproliferatieve aandoeningen.

Met deze ontwikkeling wordt geen rekening gehouden in het EMA-verslag (2008) en de richtlijnen van het Verenigd Koninkrijk (Provan et al., 2007). Hieruit volgt dat indien de toegang tot IVIG streng zou worden beperkt tot CLL en myeloma in een plateaufase, dit patiënten zou benadelen met andere lymfoproliferatieve aandoeningen bij wie zich na dezelfde immunosuppressieve behandeling als die voor CLL- en MM-patiënten een symptomatische hypogammaglobulinemie ontwikkelt. Bovendien is geweten dat een ernstige hypogammaglobulinemie kan voorkomen bij MM-patiënten die nog geen plateaufase hebben bereikt.

Bijgevolg stemmen de Canadese richtlijnen (Anderson et al. 2007) over verworven immuundeficiënties veel beter overeen met de huidige klinische realiteit en zijn zij dus beter geschikt om het selecteren van patiënten en het discrimineren van zieken in nood te vermijden. Zij bevelen het gebruik van IVIG aan voor *“infection prophylaxis in adults with malignant hematological disorders associated with secondary hypogammaglobulinemia and either:*

- *a recent life-threatening infection, which is reasonably thought to be caused by low levels of polyclonal Ig;*

- *recurrent episodes of clinically significant infections necessitating the use of antibiotics and which are reasonably thought to be caused by low levels of polyclonal immunoglobulins”.*

(dwz. “infectieprofylaxe bij volwassenen met kwaadaardige hematologische aandoeningen die gepaard gaan met secundaire hypogammaglobulinemie en ofwel:

- een recente levensbedreigende infectie waarvan men redelijkerwijze kan aannemen dat deze is veroorzaakt door lage polyklonale Ig- gehalten;

- recidiverende klinisch relevante infecties die het gebruik van antibiotica vergen en waarvan men redelijkerwijze kan aannemen dat deze worden veroorzaakt door lage polyklonale immunoglobulinegehalten”).

Indien deze richtlijn wordt opgenomen, zal dit niet tot gevolg hebben dat het IVIG-verbruik aanzienlijk gaat toenemen, aangezien de grote meerderheid van de patiënten met verworven immuundeficiënties MM- en CLL-patiënten zijn. In een globaler perspectief kunnen andere indicaties op het gebied van de hematologie worden geschrapt (cf. de hoofdstukken over stamceltransplantaties en IgG-subklassendeficiëntie).

Stamceltransplantaties

Autologe stamceltransplantatie

Er wordt geen veralgemeend profylactisch gebruik meer gemaakt van IVIG na een autologe stamceltransplantatie (Wolff et al., 1993).

Allogene stamceltransplantatie

Een immuundeficiëntie die het gevolg is van een myeloablatieve behandeling kan ernstige infecties in de hand werken, vooral opportunistische infecties zoals CMV, en kan worden verergerd door een acute en/of chronische graft-versus-host ziekte (GvHD). Uit een pilotstudie bleek dat het toedienen van IVIG tijdens het eerste jaar na de transplantatie een gunstig effect had op het risico op interstitiële pneumonie, ernstige bacteriële infecties, dodelijke afloop en het ontwikkelen van een acute GvHD (Sullivan et al., 1990). Deze studie leidde tot het veralgemeend gebruik van IVIG na een allogene transplantatie. Dat veranderde echter toen tussen 1998 en 2000 in Frankrijk een andere prospectieve, multicentrische en gerandomiseerde studie gevoerd werd naar de profylactische rol van meerdere dosissen IVIG in vergelijking met een placebo et dit van de zevende dag vóór de transplantatie tot de honderdste dag daarna (Cordonnier et al., 2003). In tegenstelling tot de studie van Sullivan et al. (1990) stellen deze recentere onderzoeken geen significante daling vast in het risico op interstitiële pneumonie, de frequentie van de infecties en het sterftecijfer ten gevolge van de transplantatie. De meest waarschijnlijke verklaring voor het verschil tussen beide studies is het feit dat op grotere schaal profylactisch en preventief gebruik werd gemaakt van recentere en zeer doeltreffende antivirale en schimmelwerende middelen. Voorts zijn er nog maar weinig bewijzen meer voor het gebruik van IVIG ter voorkoming van GvHD. Hoewel het profylactisch gebruik van hoge dosissen IVIG voor een beperkt aantal patiënten een gunstig effect kon hebben op de preventie van acute GvHD (Abdel-Mageed et al., 1999; Winston et al., 2001), wordt het gebruik van deze hoge dosissen IVIG verbonden met een groter risico van veno-occlusieve ziekte van de lever (Cordonnier et al., 2003).

Samengevat bieden de huidige gegevens geen rechtvaardiging meer voor het veralgemeend profylactisch toedienen van IVIG na een conventionele allogene transplantatie. In de laatste paragraaf van het artikel van Cordonnier et al. (2003) staat echter het volgende: *“our study does not question the indication of immunoglobulins in hypogammaglobulinemic stem-cell transplant patients, as recommended by the Centers for Disease Control and Prevention”* (Onze studie stelt de indicatie voor immunoglobulinen bij patiënten met hypogammaglobulinemie die een stamceltransplantatie hebben ondergaan, zoals aanbevolen door de Centers for Disease Control and Prevention - USA, niet opnieuw in vraag).

Tenslotte is er de laatste jaren een aanzienlijke verschuiving geweest van myeloablatieve naar niet-myeloablatieve conditioneringsbehandelingen (gereduceerde conditionering). De gereduceerde conditioneringen voor transplantaties zijn weliswaar minder myelosuppressief maar wel meer immunosuppressief. Daarvoor worden doorgaans dezelfde lymfotoxische agentia gebruikt die in de sectie over CLL werden beschreven (fludarabine, rituximab), alsook andere middelen zoals antithymocyten-globuline en lage dosis bestraling. Het gebruik van deze agentia kan na de transplantatie ook een langdurige hypogammaglobulinemie in de hand werken. Ondanks het feit dat er nog geen prospectieve en gerandomiseerde studie werd uitgevoerd om dit standpunt te staven, zou het zeer moeilijk zijn om te rechtvaardigen dat individuele patiënten die na hun transplantatie lijden aan een levensbedreigende bacteriële infectie of aan recidiverende ernstige bacteriële infecties die duidelijk te wijten zijn aan een toestand van verworven hypogammaglobulinemie, geen toegang zouden kunnen hebben tot IVIG tot hun afweersysteem hersteld is. De overgang van een veralgemeend profylactisch gebruik bij transplantatiepatiënten naar een individueel gebruik bij welbepaalde patiënten met ernstige infectiecomplicaties veroorzaakt door een verworven hypogammaglobulinemie zou de meest logische aanpak zijn. Dit wordt gestaafd door de Canadese richtlijnen (Anderson et al., 2007), die uit het Verenigd Koninkrijk (Provan et al., 2007) en die van het EMA (2008). De goedkeuring voor

het gebruik van IVIG bij patiënten met een verworven immuundeficiëntie kan om de 6 of 12 maanden worden herzien.

Andere immuundeficiënties

Geïsoleerde IgG-subklassendeficiëntie

Wegens het gebrek aan bewijzen is het momenteel onmogelijk om aan te bevelen dat geïsoleerde IgG-subklassendeficiëntie of selectieve IgA-deficiëntie zouden worden toegevoegd aan de bestaande indicaties.

Antipolysaccharide-antistofdeficiëntie

Deze ziekte kan tot recidiverende infecties leiden die even ernstig zijn als in het geval van CVID. Ze is genetisch verwant met bepaalde vormen van CVID en kan zich in de loop van de tijd tot een CVID ontwikkelen. Immuundeficiënties zijn niet statisch. Om deze reden zou een specialist in de immunologie ten minste één keer per jaar een uiterst nauwkeurige klinische opvolging moeten uitvoeren. Bepaalde antipolysaccharide-antistofdeficiënties kunnen een IVIG-substitutiebehandeling vergen. Het zijn echter vooral de fysiotherapie, antibioticarotatie en het verantwoord gebruik van conjugaatvaccins die de patiënt kunnen helpen. Er moet ook rekening worden gehouden met de persoonlijke en familiale voorgeschiedenis alsook met de evolutie van de klinische situatie. Er kan ook een verband zijn met auto-immune aandoeningen, zoals het geval is voor uitgebroken CVID.

Voorbijgaande hypogammaglobulinemie van de zuigeling

Deze fysiologische toestand wordt veroorzaakt door het progressief verdwijnen van de maternale IgG, die tijdens de zwangerschap werden overgedragen. Deze bereiken hun laagste niveau tussen 4 en 6 maanden na de geboorte. De aanmaak van IgG bij de baby begint langzaam: er zijn immers enkele maanden nodig om “normale” IgG-gehalten te bereiken. In uitzonderlijke gevallen kan deze toestand aanslepen. Een diagnose kan worden gesteld door te testen naar antistoffen tegen vaccins. Deze zullen normaal zijn in het geval van voorbijgaande hypogammaglobulinemie. Dit geval vergt geen gebruik van IVIG.

Neonatale septicemie (preventie of behandeling)

Dit kan momenteel niet worden beschouwd als een bevestigde indicatie voor IVIG, aangezien antibiotica een geldig alternatief zijn.

Aanbeveling voor immuundeficiënties

Het gebruik van IVIG is aanbevolen voor congenitale en verworven immuundeficiënties met:

- recidiverende klinisch significante infecties die het gebruik van antibiotica vergen en die redelijkerwijze kunnen worden toegeschreven aan lage polyklonale Ig-gehalten, of
- een recente levensbedreigende infectie die redelijkerwijze mag worden toegeschreven aan lage polyklonale Ig-gehalten.

3.2.4.2. Immunosmodulatie

Immune trombocytopenie (ITP)³

Immune trombocytopenie is een aandoening die gekenmerkt wordt door de versnelde afbraak van de bloedplaatjes ten gevolge van de aanwezigheid van antibloedplaatjes-antistoffen. Ze kan zowel acuut als chronisch bij kinderen en volwassenen voorkomen.

³ “ITP” is tegenwoordig in het Engels de afkorting voor “immune trombocytopenie” en niet meer voor “idiopathische trombocytopenische purpura”. Idiopathische trombocytopenische purpura wordt nu aangeduid met de term “Primaire ITP”.

Acute immune trombocytopenie verdwijnt in de regel binnen 6 maanden, terwijl de chronische vorm jaren kan aanslepen. IVIG zijn bij ongeveer 75 % van de patiënten doeltreffend om het aantal bloedplaatjes te verhogen. Bij 50 % onder hen zal een normale bloedplaatjestelling worden bereikt. Dat zijn echter voorbijgaande reacties. Men beschikt over weinig bewijzen voor een langdurige werking. Een prospectieve studie (Colovic et al., 2003) heeft geen verschil aangetoond in de doeltreffendheid van een behandeling van 5 dagen met 0,4 g/kg/dag en een andere van 2 dagen met 1 g/kg/dag. Het werkingsmechanisme van IVIG bij immune trombocytopenie is nog voor een groot deel onbekend, maar men denkt dat het een blokkade van de Fc-receptoren op de reticulo-endotheliale cellen en de aanwezigheid van anti-idiotypische antistoffen teweegbrengt.

M.b.t. de indicatie voor IVIG bij het behandelen van immune trombocytopenie, verwijzen wij naar de aanbevelingen van de *American Society of Hematology* (ASH, 1997) en de *British Society of Haematology* (BCSH, 2003). Samengevat worden voor volwassenen met immune trombocytopenie IVIG aanbevolen in geval van ernstige of levensbedreigende bloedingen of wanneer er een bloedingsrisico is (vóór een operatie, tijdens een zwangerschap, vóór een bevalling). Bij kinderen met immune trombocytopenie zouden IVIG moeten worden voorbehouden voor gevallen waarin de bloedplaatjestelling onder 20.000/ μ L zakt (ASH, 1997), voor noodbehandelingen in geval van symptomen van ernstige bloedingen of voor kinderen die ingrepen ondergaan die bloedverlies kunnen veroorzaken (BCSH, 2003). HIV en immune trombocytopenie tijdens de zwangerschap worden niet als verschillende entiteiten beschouwd.

Foetale en Neonatale Allo-immuun Trombopenie (FNAIT)

FNAIT kan worden beschouwd als een bijzondere vorm van immuun-gemedieerde trombopenie die kan voorkomen bij een foetus indien bij de moeder allo-antistoffen tegen een bloedplaatjesantigeen op de foetale bloedplaatjes geproduceerd worden. Wanneer de maternale antibloedplaatjes-antistoffen de placenta passeren, worden de bloedplaatjes van de foetus afgebroken. Bij de baby's kan een trombopenie ontstaan in de vorm van petechiën of bloedingen en, in ernstige gevallen, een risico van intracraniale bloeding. De meest voorkomende maternale antistoffen zijn gericht tegen het humaan bloedplaatjes allo-antigeen (HPA-1a). Het risico van herhaling tijdens de volgende zwangerschappen belooft 100 % indien de vader homozygoot is voor het verantwoordelijke antigeen en 50 % indien hij heterozygoot is. Het toedienen van antigeen-negatieve bloedplaatjes is een eerstelijnsbehandeling voor pasgeborenen met deze aandoening, maar het toedienen van IVIG is een standaardmethode voor het prenataal behandelen van deze extreem zelden voorkomende aandoening met potentieel dodelijke afloop (Bussel et al., 1996; Birchall et al., 2003).

Post-transfusie purpura (PTP)

Het gaat om een aandoening die gelijkaardig is met de immuun-gemedieerde bloedplaatjesafbraak. Ook in dit geval zijn IVIG doeltreffend bij patiënten die negatief zijn voor het bloedplaatjesantigeen HPA-1 en bij wie na een bloedplaatjestransfusie antistoffen worden gemaakt (Mueller-Eckhardt & Kiefel, 1988). Rekening houdend met de pathogenese, kunnen deze patiënten worden behandeld volgens de aanbevelingen voor "immuun-gemedieerde trombopenie".

HIV/AIDS

***Kinderen met HIV**

Het gebruik van IVIG om bacteriële infecties bij kinderen met een HIV-infectie te voorkomen werd goedgekeurd na een gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd onderzoek van het NICHHD (1991) en verschillende vroegere, kleinere studies. Dat onderzoek stamt echter nog uit de tijd vóór dat de hoogactieve antiretrovirale therapie (HAART) gebruikelijk werd. Later werd na een dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek waarbij IVIG werden vergeleken met een placebo die aan HIV-besmette, met zidovudine behandelde kinderen werd toegediend, in vraag gesteld of IVIG van nut zijn om bacteriële infecties bij patiënten onder HAART en een aangepaste

antibiotica-profylaxe te voorkomen (Spector et al., 1994). Bijgevolg is het gebruik van IVIG voor deze indicatie niet meer gerechtvaardigd.

***HIV-gerelateerde trombopenie**

Primaire, HIV-gerelateerde trombopenie is de meest frequente oorzaak voor trombopenie bij met dit virus geïnfekteerde patiënten. Voorts is het in bijna 10 % van de gevallen het eerste symptoom van HIV-besmetting. Primaire, HIV-gerelateerde trombopenie is het gevolg van rechtstreekse HIV-besmetting van de precursorcellen in het beenmerg, waardoor antibloedplaatjes-antistoffen worden gemaakt. Dat leidt op zijn beurt tot een verminderde overleving van de bloedplaatjes. De doeltreffendheid van IVIG bij het behandelen van HIV-gerelateerde trombopenie werd door meerdere gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken aangetoond (Jahnke, 1994).

Wegens het immuun-gemedieerde mechanisme zouden deze patiënten op grond van de criteria voor immune trombopenie toegang kunnen hebben tot IVIG. Deze moeten dus niet afzonderlijk worden beschouwd.

Hemolytische ziekte van de pasgeborene (HZP)

De hemolytische ziekte van de pasgeborene komt voor wanneer de maternale IgG-antistoffen die gericht zijn tegen de antigenen van de rode bloedcellen van de foetus, de placenta passeren en zich aan deze antigenen binden, waardoor een hemolyse ontstaat. Vóór de geboorte kan dit bij de foetus leiden tot anasarca, in de ernstigste gevallen tot overlijden van de pasgeborene. Na de geboorte kan dit hyperbilirubinemie veroorzaken, waardoor in de ernstigste vorm de basale ganglia van de hersenen kunnen worden aangetast.

Volgens een systematische review (Gottstein & Cooke, 2003) en de aanbevelingen van de *American Academy of Pediatrics* (AAP, 2004), kan het gebruik van IVIG bij HZP-patiënten worden toegestaan om ernstige hyperbilirubinemie te behandelen, indien het totale bilirubinegehalte in het serum ondanks intensieve lichttherapie blijft stijgen of indien dat zich binnen 2 – 3 mg/dL van de wisseltransfusiegrens bevindt. *“In iso-immune haemolytic disease, administration of IVIG is recommended if the total serum bilirubin (TSB) is rising despite intensive phototherapy or the TSB is within 2-3 mg/dl of the exchange level”*. Dit is echter nog steeds omstreden, aangezien de richtlijnen van het Verenigd Koninkrijk uit 2007 ook bepalen dat neonatale hyperbilirubinemie geen indicatie is voor IVIG (Provan et al., 2007).

Ziekte van Kawasaki

De ziekte van Kawasaki is één van de meest frequente vasculitiden op kinderleeftijd. In de meeste gevallen is dit een spontaan resolutieve aandoening, maar ze kan leiden tot aneurysma van de kransslagader, aritmieën, myocardinfarct of hartfalen. De huidige standaardbehandeling bestaat erin IVIG samen met aspirine onmiddellijk toe te dienen zodra de diagnose voor de ziekte van Kawasaki is gesteld. Er werd meermaals aangetoond dat deze behandeling bij 85 % van de patiënten doeltreffend is om het ontstaan van een aneurysma van de kransslagader te voorkomen. Een meta-analyse van de Cochrane Database (Oates-Whitehead et al., 2003) m.b.t. 16 gerandomiseerde klinische studies naar het toedienen van IVIG in vergelijking met een placebo bij de ziekte van Kawasaki, heeft een duidelijke en significante daling aangetoond in het aantal nieuwe aneurysma's van de kransslagader dankzij IVIG.

Erythroblastopenie door parvovirus B19-infectie

Virale erythroblastopenie wordt veroorzaakt door een parvovirus B19-infectie. Ze gaat gepaard met reuzepronormoblasten in het beenmerg. Het klinisch beeld kan gepaard gaan met levensbedreigende anemie. Patiënten met een immuundeficiëntie en een door een parvovirus B19-infectie veroorzaakte erythroblastopenie reageren onveranderlijk op IVIG (Mouthon et al., 2005).

Verworven ziekte van von Willebrand (aVWD)

De verworven ziekte van von Willebrand is een ongewone bloedingstoornis die wordt gekenmerkt door kwantitatieve/kwalitatieve afwijkingen van de von Willebrand-factor. Deze worden in de regel veroorzaakt door de aanwezigheid van een inhiberende antistof tegen het vWAg/FVIII-complex. Deze ziekte werd beschreven in verband met lymfoproliferatieve aandoeningen, kwaadaardige hemopathieën en immuun-gemedieerde ziekten. In noodsituaties, in geval van actieve bloedingen of vóór een operatie en indien andere therapeutische maatregelen mislukken, kunnen IVIG als therapeutische optie in aanmerking komen (Arkel et al., 1994; Nichols et al., 2008).

Varia

Hoewel men in sommige gevallen hun klinische doeltreffendheid heeft kunnen vaststellen, bestaan er te weinig bewijzen voor het veralgemeend gebruik van IVIG voor een groot aantal andere hematologische aandoeningen, zoals immuun-gemedieerde erythroblastopenie (behalve een parvovirus B19-infectie), immuun-gemedieerde neutropenie, auto-immune hemolytische anemie, trombotische trombopenische purpura, heparine-geïnduceerde trombopenie, verworven hemofilie en het hemofagocytair syndroom.

Aanbevelingen voor immunomodulatie

Het gebruik van IVIG is aanbevolen voor:

- acute en chronische immune trombocytopenie (ITP), waaronder immuun-gemedieerde trombopenie bij zwangerschap en HIV, in geval van
 - ernstige of levensbedreigende bloeding,
 - voorspelbare bloeding (vóór een operatie, tijdens een zwangerschap, vóór een bevalling);
- prenatale behandeling van foetale en neonatale allo-immuun trombopenie (FNAIT);
- hemolytische ziekte van de pasgeborene (HZP), indien deze verergerd is door een ernstige hyperbilirubinemie, wanneer het totaal serumbilirubine stijgt ondanks een intensieve lichttherapie of het zich binnen 2 – 3 mg/dL van de wisseltransfusiegrens bevindt);
- de ziekte van Kawasaki;
- erythroblastopenie veroorzaakt door het parvovirus B19 bij een patiënt met een immuundeficiëntie;
- tweedelijnsbehandeling van de verworven ziekte van von Willebrand (aVWD) in geval van levensbedreigende bloedingen.

3.2.4.3. Neurologische aandoeningen

Chronisch inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (CIDP)

De prevalentie van CIDP bedraagt 2/100 000. In de regel breidt de ziekte zich langzaam en progressief uit en is ze voor 50 % van de patiënten ernstig invaliderend. In de Cochrane review m.b.t. met IVIG behandelde CIDP (van Schaik et al., 2002), weerstonden 6 gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken met in totaal 170 patiënten bij wie verschillende IVIG werden gebruikt, de toets met vooraf bepaalde criteria. In vier werden IVIG ten opzichte van een placebo getest. In deze vier onderzoeken bleken de IVIG doeltreffender te zijn dan de placebo en vergelijkbaar doeltreffend met plasmawisseling en prednisolone. Dit werd bevestigd door Eftimof et al. (2009).

Een onlangs gepubliceerd dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek heeft IVIG vergeleken met een placebo tijdens de initiële behandelingsfase en een onderhoudsfase, elk gedurende 24 weken. Deze studie is het omvangrijkste gerapporteerde onderzoek naar de behandeling van CIDP. Ze toont aan dat IVIG op korte en lange termijn doeltreffend en veilig zijn en ze staft het gebruik ervan voor het behandelen van CIDP (Hughes et al., 2008).

Multifocale motorneuropathie (MMN)

Kenmerkend voor multifocale motorneuropathie is een langzaam progressieve, vooral distale en asymmetrische zwakte van de ledematen alsook uitmergeling, vooral aan de armen, die gepaard gaat met spierkrampen en fasciculaties, binnen een anatomische distributie van individuele motorische zenuwen, met een minimale of geen sensorische component. Het is een zeldzame aandoening die niet meer dan één of twee personen op 100.000 betreft. In tegenstelling tot CIDP reageert multifocale motorneuropathie niet op steroïden, zelfs niet als deze in grote dosissen intraveneus worden toegediend, terwijl de toestand van bijna 20 % van de patiënten door deze behandeling zelfs dramatisch verergerde, zoals dat ook het geval was met plasmawisselingen (Leger et al., 2007).

De besluiten m.b.t. de behandeling met IVIG van MMN uit de Cochrane-review (van Schaik et al., 2005) tonen aan dat een statistisch significant effect wordt vastgesteld op de spiersterkte, dat er bij ongeveer een derde van de patiënten een remissie van meer dan 12 maanden optreedt, maar dat deze behandeling geen duidelijk effect heeft op hun invaliditeit (cf. 4 gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken, 4 verschillende IVIG-producten, één meta-analyse). In 2006 heeft de *European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society* het gebruik van IVIG aanbevolen voor de eerstelijnsbehandeling van MMN (van Schaik et al., 2006). De diagnose zou echter moeten worden gesteld door een specialist in de neuromusculaire aandoeningen met een specifieke deskundigheid. Indien de initiële behandeling met IVIG doeltreffend blijkt, zouden herhaalde infusies moeten worden overwogen. De frequentie van een onderhoudsbehandeling zou moeten afhangen van de individuele reactie.

Myasthenia gravis (MG)

Myasthenia gravis wordt veroorzaakt door auto-antistoffen die reageren tegen de postsynaptische nicotinezuur-acetylcholine receptoren. De prevalentie ervan bedraagt 1 – 10:100.000. Er is momenteel geen enkel bewijs uit gerandomiseerde gecontroleerde studies dat aantoont dat IVIG bij een stabiele matige of ernstige MG de functionele uitkomst verbeteren of dat zij een besparend effect hebben op het verbruik van steroïden.

Er werden drie gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken verricht naar IVIG in geval van verergering van de MG, waarvan twee met voldoende statistische kracht. In het onderzoek van Zinman et al. (2007) werd in een gerandomiseerd en placebo-gecontroleerd dubbelblind onderzoek bij 51 MG-patiënten met verergerde spierzwakte vastgesteld dat IVIG doeltreffend zijn. De kwantitatieve MG-score (QMG), een gevalideerde klinische meetschaal die rekening houdt met verschillende aspecten van de ziekte en waarmee de ernst van de aandoening wordt beoordeeld, werd door een geblindeerde waarnemer berekend op het initiële stadium, alsook op dag 14 en 28 na de behandeling. Bij patiënten die met IVIG waren behandeld, stelde men op dag 14 een klinisch significante verbetering vast van de QMG-score. Deze hield tot dag 28 stand. De grootste verbetering werd verkregen bij de meer aangetaste patiënten. Een dosis van 1 g/kg kan voldoende zijn.

M.b.t. *chronische* MG beschikt men over onvoldoende bewijzen uit gerandomiseerde onderzoeken om te bepalen of IVIG doeltreffend zijn. Bijkomend onderzoek is noodzakelijk om vast te kunnen stellen of IVIG de behoefte aan corticosteroïden verminderen, zoals dit werd gesuggereerd door twee gevallenreeksen (Gajdos et al., 2007).

Syndroom van Guillain-Barré (GBS)

Volgens Feasby et al. (2007) zijn IVIG een aanbevolen behandelingskeuze voor GBS binnen 2 weken na de eerste symptomen bij patiënten met:

- symptomen met ernstgraad 3 (patiënten in staat om met hulp te lopen) of ernstiger;
- verergerende symptomen met een ernstgraad onder 3.

Een onderzoek uit de Cochrane Database (Hughes et al., 2006) besluit dat er voor volwassenen geen geschikte vergelijking bestaat ten opzichte van een placebo. Uit gerandomiseerde onderzoeken bij patiënten met een ernstige vorm van deze aandoening blijkt dat een binnen de twee weken na de eerste symptomen gestarte behandeling met IVIG evenzeer de genezing bespoedigt als plasmawisseling. Het toedienen van IVIG na plasmawisseling brengt geen significant bijkomend voordeel teweeg.

Bij kinderen versnellen IVIG waarschijnlijk de genezing in vergelijking met een ondersteunende behandeling alleen. Er is bijkomend onderzoek nodig naar minder ernstige presentaties en behandelingen die meer dan 2 weken na de eerste symptomen worden gestart. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar m.b.t. de aanbevelingen aangaande het optimaal therapeutisch schema (Donofrio et al., 2009).

Multiple sclerose

IVIG zijn aanbevolen voor (Gray et al., 2003; Elovaara et al., 2008):

- patiënten met een hernieuwde aanval/in remissie die geen standaard immuunmodulerende behandeling volgen, deze weigeren of niet kunnen krijgen;
- patiënten met een hernieuwde aanval/in remissie die zwanger zijn, borstvoeding geven of net bevallen zijn;
- patiënten met een ernstige, refractaire neuritis optica en bij wie het gezichtvermogen na 3 maanden standaardbehandeling met steroïden nog niet is hersteld of met contra-indicaties tegen een corticosteroidenbehandeling.

Hoewel IVIG doeltreffend zijn tegen multiple sclerose, bestaan momenteel andere, krachtigere behandelingen voor deze patiënten (Sorensen et al., 2002).

Varia

M.b.t. het gebruik van IVIG voor zeldzame neurologische aandoeningen, bevelen Feasby et al. (2007) het gebruik van IVIG aan voor de volgende aandoeningen: stiff person syndroom (cf. CEDIT, 2004), Lewis-Sumner syndroom, Birdshot retinochoroidopathie (cf. CEDIT, 2004), acute gedissemineerde encephalomyelitis, opsoclonus-myooclonus syndroom, *Paediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infections* (neuropsychiatrische auto-immune aandoeningen bij kinderen ten gevolge van een streptokokkeninfectie) en Rasmussen-encefalitis. De beslissing om een IVIG-therapie te starten voor deze indicaties moet worden genomen door een neuroloog met ervaring in het behandelen van deze stoornissen. Een uiterst nauwkeurige en aandachtige follow-up is nodig om de reactie op de behandeling te kunnen bepalen.

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om het gebruik van IVIG te kunnen aanbevelen voor adrenoleukodystrofie, amyotrofische laterale sclerose, autisme, critical illness neuropathie, diabetische neuropathie, refractaire epilepsie bij kinderen, neuropathie door paraproteïnemie, POEMS-syndroom, Rasmussen-encefalitis behalve bij korte-termijn behandeling, chronisch vermoeidheidssyndroom en vele andere aandoeningen.

Aanbevelingen voor neurologische aandoeningen

Het gebruik van IVIG is aanbevolen voor de volgende indicaties:

- de behandeling op korte en op lange termijn van chronisch inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (CIDP);
- eerstelijnsbehandeling van multifocale motorneuropathie (MMN);
- het syndroom van Guillain-Barré (GBS) met symptomen met ernstgraad 3 (patiënten zijn in staat om met hulp te lopen) of ernstiger en patiënten met symptomen met een ernstgraad onder 3 die aan het verergeren zijn;
- verergerde myasthenia gravis (MG);
- multiple sclerose (MS) in geval van neuritis optica.

3.2.4.4. Auto-immune inflammatoire myopathieën

Dermatomyositis (DM)

Auto-immune myositis kan worden ingedeeld in 4 hoofdcategorieën, namelijk dermatomyositis, polymyositis, sporadische "inclusion body"-myositis en myositis met extramusculaire uitingen. DM is een complement-gemedieerde microangiopathie die de huid en de spieren aantast, waardoor huidafwijkingen ontstaan, met name subcutane verkalking, spierzwakte en invaliditeit.

In Feasby et al. (2007) wordt het gebruik van IVIG in combinatie met andere agentia aanbevolen als behandelingskeuze voor patiënten met dermatomyositis bij wie andere immuunsuppressiva, zoals steroïden, geen adequate werking hebben gehad. Het onderzoek dat Dalakas et al. (1993) met IVIG hebben verricht, heeft aangetoond dat deze bij patiënten met een refractaire DM een positief effect hebben. Het aantal onderzochte patiënten was echter zeer klein (n = 15).

Bij juveniele dermatomyositis zouden de langetermijneffecten van corticosteroïden moeten worden vermeden. Om deze reden zou voor deze leeftijdscategorie een eerstelijnsbehandeling misschien mogelijk zijn (Feasby et al., 2007).

Varia

Bij andere dermatologische of aanverwante ziektes, zoals scleromyxoedeem (Blum et al., 2008) en auto-immune bulleuze dermatosen, zoals pemphigus (Daoud & Amin, 2006), kunnen IVIG in tegenstelling tot andere, mislukte behandelingen, een gunstige werking hebben. De beslissing om een IVIG-therapie te starten zou echter moeten worden genomen door een expert in het behandelen van deze zeldzame aandoeningen.

Aanbeveling

Het gebruik van IVIG wordt aanbevolen in geval van tegen corticosteroïden refractaire dermatomyositis (DM).

Tabel 3. Samenvatting van de voornaamste, vóór de deskundigenconferentie beschikbare internationale aanbevelingen inzake het gebruik van immunoglobulinen.

Klinische indicatie	Frankrijk (CEDIT, 2004)	Verenigd Koninkrijk (Provan et al., 2007)	Canada (Robinson et al., 2007)	Australië (NBA, 2007)	Europa (EMA, 2008)
Immuundeficiëntie					
Congenitale immuundeficiëntie	ja	ja	ja	ja	ja
Chronische lymfoïde leukemie en multipel myeloom	—	ja	ja	ja	ja
Verworven immuundeficiëntie bij kwaadaardige hemopathie	—	—	ja	ja	—
Immuundeficiëntie na hematopoïetische stamceltransplantatie	—	ja	ja	ja	ja
Immuunmodulatie					
Immune trombocytopenie (acuut en chronisch, kinderen en volwassenen)	ja	ja	ja	ja	ja
Foetale en Neonatale Allo-immuun Trombopenie (prenataal gebruik)	—	ja	ja	ja	—
Post-transfusie purpura	ja	ja	ja	ja	—
Volwassenen en kinderen met HIV	neen	neen	—	neen*	ja
Hemolytische ziekte van de pasgeborene	—	neen	ja	ja	—
Ziekte van Kawasaki	ja	ja	ja	ja	ja
Erythroblastopenie door parvovirus B19-infectie	—	ja	ja	ja	—
Neurologie					
Chronisch inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie	ja	ja	ja	ja	ja
Multifocale motorneuropathie	ja	ja	ja	ja	ja
Myasthenia gravis (verergering)	ja	ja	ja	ja	ja
Syndroom van Guillain-Barré	ja	ja	ja	ja	—
Multiple sclerose	neen	ja	ja	ja	—
Auto-immune inflammatoire myopathieën					
Dermatomyositis (refractair tegen corticosteroiden)	ja	ja	ja	ja	ja

— Niet vermeld; * Kinderen: uitzonderlijk

4. BESLUITEN

1. Bij gebrek aan gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken, moeten de “weesindicaties” worden besproken met klinische experts;
2. De klinische indicaties voor immunoglobulinen kunnen op een rationele manier worden gerangschikt (zie tabel 4 en 5);
3. Subcutane immunoglobulinetoediening kan, voor de geselecteerde indicaties, een alternatieve behandeling zijn voor intraveneuze immunoglobulinen;
4. De verschillende op de markt beschikbare immunoglobulinepreparaten zijn niet identiek;
5. Het is aanbevolen om de indicaties voor het gebruik van immunoglobulinen ten minste om de vijf jaar te herzien. Daardoor zal het mogelijk zijn om deze producten beter en in overeenstemming met de laatste ontwikkelingen in de wetenschap en de klinische geneeskunde te kunnen gebruiken;
6. Wanneer een beslissing wordt genomen over het gebruik van immunoglobulinen moet rekening worden gehouden met alle eventuele alternatieve behandelingen;
7. Hoewel immunoglobulinen kunnen worden beschouwd als veilige producten met meestal matige nevenwerkingen, vergt een veilig en optimaal gebruik ervan deskundigheid en ervaring.

Tabel 4. Samenvatting van de therapeutische rollen voor het behandelen van bepaalde aandoeningen met immunoglobulinen.

Indicatie	Therapeutische rol
Aanvaard	
Congenitale immuundeficiënties	Onontbeerlijk
Immuundeficiëntie ten gevolge van een kwaadaardige hemopathie, chronische lymfoïde leukemie of multipel myeloom	In geval van recidiverende infecties; beperkt tot de duurtijd van de humorale deficiëntie
Lage IgG-gehalten in het serum ten gevolge van een allogene hematopoïetische stamceltransplantatie	In geval van recidiverende infecties; beperkt tot de duurtijd van de humorale deficiëntie
Immune trombocytopenie (kinderen en volwassenen)	Nuttig in acute en chronische situaties, waaronder immuun-gemedieerde trombopenie bij zwangerschap en HIV, in geval van <ul style="list-style-type: none"> ▪ ernstige of levensbedreigende bloedingen; ▪ voorspelbare bloeding (vóór een operatie, tijdens een zwangerschap, vóór een bevalling)
Foetale en neonatale allo-immuun trombopenie	Nuttig in geval van een prenatale behandeling (behandeling wordt toegediend aan de moeder)
Allo-immuun trombopenie - behandeling van de pasgeborene	Indien geen compatibele bloedplaatjes beschikbaar zijn
Post-transfusie purpura	Onontbeerlijk
Verworven ziekte van von Willebrand	Tweedelijnsbehandeling, indien een bloeding met ernstgraad 3 optreedt
Erytoblastopenie ten gevolge van een parvovirus B19-infectie	Indien geen andere optie
Ziekte van Kawasaki	Onontbeerlijk

Tegen corticosteroïden refractaire dermatomyositis	Indien geen andere optie
Tegen corticosteroïden refractaire juveniele dermatomyositis	Indien geen andere optie
Multifocale motorneuropathie	Eerstelijnsbehandeling
Chronisch inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie	Nuttig in acute situaties
Syndroom van Guillain-Barré	Nuttig indien gepaard gaand met symptomen met ernstgraad 3 (patiënten zijn in staat om met hulp te lopen) of ernstiger en patiënten met symptomen met een ernstgraad onder 3 die aan het verergeren zijn
Myasthenia gravis	Nuttig in geval van acute aanvallen
Hemolytische ziekte van de pasgeborene (allo-immune hemolytische icterus)	Nuttig indien verergerd door een ernstige hyperbilirubinemie, wanneer het totaal serumbilirubine stijgt ondanks het toedienen van intensieve lichttherapie of het zich binnen 2 – 3 mg/dL van de wisseltransfusiegrens bevindt
Multiple sclerose	Nuttig in geval van een ernstige, refractaire neuritis optica en indien het gezichtvermogen na 3 maanden standaardbehandeling met steroïden nog niet is hersteld of indien er contra-indicaties zijn tegen een corticosteroïdenbehandeling. Nuttig in geval van een hernieuwde aanval/remissie bij patiënten die zwanger zijn, borstvoeding geven of net bevallen zijn. Mogelijk in geval van herval/remissie bij patiënten bij wie standaard immuunmodulerende behandelingen falen, van wie de

	toestand verslechtert of die deze behandelingen niet verdragen
Twijfelachtig	
Auto-immune hemolytische anemie	
Immuun-gemedieerde neutropenie	
Immuun-gemedieerde erythroblastopenie (behalve parvovirus B19-infectie)	
Trombotische trombopenische purpura	
Antifosfolipidensyndroom	Behandeling van de ernstige vormen
Hemofagocytair syndroom	
Heparine-geïnduceerde trombopenie	
Allo-immunisatie tegen bloedplaatjestransfusies	
Antipolysaccharide-antistofdeficiëntie	
Geïsoleerde IgG-subklassendeficiëntie	In geval van recidiverende infecties
Scleromyxoedeem	
Auto-immune bulleuze dermatosen	
Stiff person syndroom	
Rasmussen-encefalitis	Behandeling op korte termijn
Birdshot retinochoroidopathie	
Lewis-Sumner syndroom	
Acute gedissemineerde encephalomyelitis	
Paediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infections (PANDAS)	
Opsoclonus-myoelonus syndroom	
Niet aanbevolen, doetreffendheid niet bewezen	
Andere aandoeningen	

Tabel 5. Samenvatting van de aanbevelingen betreffende de aanvaarde indicaties voor een behandeling met immunoglobulinen.

Voor de diagnoses die niet in deze tabel zijn opgenomen, zijn onvoldoende gegevens beschikbaar. De specifieke aanbevelingen worden in de uitwerking van het advies uitvoerig besproken en zijn opgenomen in tabel 4. De prioritair aandoeeningen staan in het rood: de patiënt verkeert in levensgevaar indien geen IVIG-behandeling wordt toegediend. Aandoeningen waar het risico voor de patiënt matig is (aangezien er andere behandelingen beschikbaar zijn), staan in het blauw.

Aandoening	Aanbevolen?	
	op korte termijn	op lange termijn
Immunologie		
Ziekte van Kawasaki	ja	neen
Congenitale immuundeficiënties	soms	ja
Hematologie		
Neonatale allo-immuun trombopenie (behandeling toegediend aan de moeder)	ja	neen
Neonatale allo-immuun trombopenie – behandeling van de pasgeborene	soms	neen
Immune trombocytopenie – volwassenen	soms	neen
Immune trombocytopenie – kinderen (< 16 jaar)	soms	neen
Erythroblastopenie ten gevolge van een parvovirus B19-infectie	soms	neen
Post-transfusie purpura	ja	neen
Verworven ziekte van von Willebrand	soms	neen
Hemolytische ziekte van de pasgeborene (allo-immune hemolytische icterus)	soms	neen
Hemato-oncologie		
Chronische lymfoïde leukemie	neen	soms
Multipel myeloom	neen	soms
Immuundeficiëntie ten gevolge van een kwaadaardige hemopathie	soms	soms
Lage IgG-gehalten in het serum ten gevolge van een allogene hematopoïetische stamceltransplantatie	soms	soms
Neurologie		
Syndroom van Guillain-Barré	soms	neen
Chronisch inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie	soms	soms
Multifocale motorneuropathie	soms	soms
Myasthenia gravis	soms	soms
Multiple sclerose	soms	neen
Dermatologie		
Dermatomyositis	soms	soms
Pediatrie		
Immune trombocytopenie – kinderen (< 16 jaar)	soms	neen
Hemolytische ziekte van de pasgeborene (allo-immune hemolytische icterus)	soms	neen
Reumatologie - volwassenen		
Dermatomyositis	soms	soms
Reumatologie - kinderen		
Ziekte van Kawasaki	ja	neen
Juveniele dermatomyositis	soms	soms
Transplantatie		
Lage IgG-gehalten in het serum ten gevolge van een allogene hematopoïetische stamceltransplantatie	soms	soms

5. REFERENTIES

- AAP. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. *Pediatrics* 2004;114:297-316.
- Abdel-Mageed A, Graham-Pole J, Del Rosario ML, Longmate J, Ochoa S, Amylon M, et al. Comparison of two doses of intravenous immunoglobulin after allogeneic bone marrow transplants. *Bone Marrow Transplant* 1999;23:929-32.
- AFSSAPS. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Proposition de hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines intraveineuses (IgIV) en situation de tension forte sur les approvisionnements pour le marché français. MED08/B13. Paris: AFSSAPS; 2008.
- APIIEG. Asia Pacific Immunoglobulins In Immunology Expert Group. Consensus Recommendations for the use of Immunoglobulin Replacement Therapy in Immune Deficiency. Second Edition. Singapour: APIIEG; 2009.
- Anderson D, Ali K, Blanchette V, Brouwers M, Couban S, Radmoor P, et al. Guidelines on the use of intravenous immune globulin for hematologic conditions. *Transfus Med Rev* 2007;21(Suppl 1):S9-56.
- Andersson U, Bjork L, Skansen-Saphir U, Andersson J. Pooled human IgG modulates cytokine production in lymphocytes and monocytes. *Immunol Rev* 1994;139:21-42.
- Anthony RM, Nimmerjahn F, Ashline DJ, Reinhold VN, Paulson JC, Ravetch JV. Recapitulation of IVIG anti-inflammatory activity with a recombinant IgG Fc. *Science* 2008;320:373-6.
- Arkel YS, Lynch J, Kamiyama M. Treatment of acquired von Willebrand syndrome with intravenous immunoglobulin. *Thromb Haemost* 1994;72:643-4.
- ASH. The American Society of Hematology ITP Practice Guideline Panel. Diagnosis and treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura: recommendations of the American Society of Hematology. *Ann Intern Med* 1997;126:319-26.
- Bagdasarian A, Tonetta S, Harel W, Mamidi R, Uemura Y. IVIG adverse reactions: potential role of cytokines and vasoactive substances. *Vox Sang* 1998;74:74-82.
- Basta M, Dalakas MC. High-dose intravenous immunoglobulin exerts its beneficial effect in patients with dermatomyositis by blocking endomysial deposition of activated complement fragments. *J Clin Invest* 1994;94:1729-35.
- Basta M, Fries LF, Frank MM. High doses of intravenous Ig inhibit in vitro uptake of C4 fragments onto sensitized erythrocytes. *Blood* 1991;77:376-80.
- Bayry J, Lacroix-Desmazes S, Carbonneil C, Misra N, Donkova V, Pashov A, et al. Inhibition of maturation and function of dendritic cells by intravenous immunoglobulin. *Blood* 2003;101:758-65.
- Bayry J, Lacroix-Desmazes S, Delignat S, Mouthon L, Weill B, Kazatchkine MD, et al. Intravenous immunoglobulin abrogates dendritic cell differentiation induced by interferon-alpha present in serum from patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2003b;48:3497-502.
- Bayry J, Lacroix-Desmazes S, Kazatchkine MD, Galicier L, Lepelletier Y, Webster D, et al. Common variable immunodeficiency is associated with defective functions of dendritic cells. *Blood* 2004;104:2441-3.
- Bayry J, Lacroix-Desmazes S, Hermine O, Oksenhendler E, Kazatchkine MD, Kaveri SV. Amelioration of differentiation of dendritic cells from CVID patients by intravenous immunoglobulin. *Am J Med* 2005;118:1439-40.
- BCSH. British Committee for Standards in Haematology. General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol* 2003;120: 574-96.
- Berger M, Cupps TR, Fauci AS. Immunoglobulin replacement therapy by slow subcutaneous infusion. *Ann Intern Med* 1980;93:55-6.
- Birchall JE, Murphy MF, Kaplan C, Kroll H. European collaborative study of the antenatal management of feto-maternal alloimmune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2003;122:275-88.

- Blum M, Wigley FM, Hummers LK. Scleromyxedema: a case series highlighting long-term outcomes of treatment with intravenous immunoglobulin (IVIg). *Medicine (Baltimore)* 2008;87:10-20.
- Bonilla FA, Geha RS. Primary immunodeficiency diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(Suppl 2):S571-81.
- Boughton BJ, Jackson N, Lim S, Smith N. Randomized trial of intravenous immunoglobulin prophylaxis for patients with chronic lymphocytic leukaemia and secondary hypogammaglobulinaemia. *Clin Lab Haematol* 1995;17:75-80.
- Bouhlal H, Hocini H, Quillent-Gregoire C, Donkova V, Rose S, Amara A, et al. Antibodies to C-C chemokine receptor 5 in normal human IgG block infection of macrophages and lymphocytes with primary R5-tropic strains of HIV-1. *J Immunol* 2001;166:7606-11.
- Boulis A, Goold S, Ubel PA. Responding to the immunoglobulin shortage: a case study. *J Health Polit Policy Law* 2002;27:977-1000.
- Brannagan TH, Nagle KJ, Lange DJ, Rowland LP. Complications of intravenous immunoglobulin treatment in neurologic disease. *Neurology* 1996;47:674-7.
- Brennan V, Salome-Bentley N, Chapel HM. Prospective audit of adverse reactions occurring in 459 primary antibody-deficient patients receiving intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol* 2003;133:247-51.
- Bresee JS, Mast EE, Coleman PJ, Baron MJ, Schonberger LB, Alter MJ, et al. Hepatitis C virus infection associated with administration of intravenous immune globulin. A cohort study. *JAMA* 1996;276:1563-7.
- Bruton OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics* 1952;9:722-8.
- Burnouf T. Modern plasma fractionation. *Transfus Med Rev* 2007;21:101-17.
- Bussel JB. Fc receptor blockade and immune thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 2000;37:261-6.
- Bussel JB, Berkowitz RL, Lynch L, Lesser ML, Paidas MJ, Huang CL, et al. Antenatal management of alloimmune thrombocytopenia with intravenous gamma-globulin: a randomized trial of the addition of low-dose steroid to intravenous gamma-globulin. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1414-23.
- Cabanillas F, Liboy I, Pavia O, Rivera E. High incidence of non-neutropenic infections induced by rituximab plus fludarabine and associated with hypogammaglobulinemia: a frequently unrecognized and easily treatable complication. *Ann Oncol* 2006;17:1424-7.
- CEDIT. Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques. Recommandations de bon usage des immunoglobulines intraveineuses polyvalentes dans les indications reconnues par le Comité d'experts IgIV de l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. Paris: CEDIT;2004.
- CGSICLL. Cooperative Group for the Study of Immunoglobulin in Chronic Lymphocytic Leukemia. Intravenous immunoglobulin for the prevention of infection in chronic lymphocytic leukemia. A randomized, controlled clinical trial. *N Engl J Med* 1988;319:902-7.
- Chapel HM, Lee M, Hargreaves R, Pamphilon DH, Prentice AG. Randomised trial of intravenous immunoglobulin as prophylaxis against infection in plateau-phase multiple myeloma. The UK Group for Immunoglobulin Replacement Therapy in Multiple Myeloma. *Lancet* 1994;343:1059-63.
- Chapel HM, Spickett GP, Ericson D, Engl W, Eibl MM, Bjorkander J. The comparison of the efficacy and safety of intravenous versus subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. *J Clin Immunol* 2000;20:94-100.
- Cohn E, Strong L, Hughes W. Preparation and properties of serum and plasma proteins IV: A system for the separation into fractions of the protein and lipoprotein components of biological tissues and fluids. *J Am Chem Soc* 1946;68:459-75.
- Colovic M, Dimitrijevic M, Sonnenburg C, Suvajdzic N, Donfrid M, Bogdanovic A. Clinical efficacy and safety of a novel intravenous immunoglobulin preparation in adult chronic ITP. *Hematol J* 2003;4:358-62.
- Cordonnier C, Chevret S, Legrand M, Rafi H, Dhedin N, Lehmann B, et al. Should immunoglobulin therapy be used in allogeneic stem-cell transplantation? A randomized, double-blind, dose effect, placebo-controlled, multicenter trial. *Ann Intern Med* 2003;139:8-18.

- Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, Soueidan SA, Stein DP, Otero C, et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med* 1993;329:1993-2000.
- Daoud YJ, Amin KG. Comparison of cost of immune globulin intravenous therapy to conventional immunosuppressive therapy in treating patients with auto-immune mucocutaneous blistering diseases. *Int Immunopharmacol* 2006;6:600-6.
- Darabi K, Abdel-Wahab O, Dzik WH. Current usage of intravenous immune globulin and the rationale behind it: the Massachusetts General Hospital data and a review of the literature. *Transfusion* 2006;46:741-53.
- Daw Z, Padmore R, Neurath D, Cober N, Tokessy M, Desjardins D, et al. Hemolytic transfusion reactions after administration of intravenous immune gamma globulin: a case series analysis. *Transfusion* 2008;48:1598-601.
- Debre M, Bonnet MC, Fridman WH, Carosella E, Philippe N, Reinert P, et al. Infusion of Fc gamma fragments for treatment of children with acute immune thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1993;342:945-9.
- Donofrio PD, Berger A, Brannagan TH 3rd, Bromberg MB, Howard JF, Latov N, et al. 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.
- EDQM. The European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care. Human anti-D immunoglobulin for intravenous administration. *European Pharmacopoeia* 2008;6:monograph 1527.
- EDQM. The European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care. Human normal immunoglobulin for intravenous administration. *European Pharmacopoeia* 2008b;6(Suppl 6.6):monograph 0918.
- Eftimov F, Winer JB, Vermeulen M, de Haan R, van Schaik IN. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;Issue 1:CD001797.
- Ehrlich JR, Tang L, Caiazzo RJ, Jr., Cramer DW, Ng SK, Ng SW, et al. The "reverse capture" autoantibody microarray : an innovative approach to profiling the autoantibody response to tissue-derived native antigens. *Methods Mol Biol* 2008;441:175-92.
- Eijkhout HJ, Van den Broek PJ, Van der Meer JW. Substitution therapy in immunodeficient patients with anti-IgA antibodies or severe adverse reactions to previous immunoglobulin therapy. *Neth J Med* 2003;61:213-7.
- Elovaara I, Apostolski S, van Doorn P, Gilhus NE, Hietaharju A, Honkaniemi J, et al. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. *Eur J Neurol* 2008;15:893-908.
- EMA. European Medicines Agency. Report of EMEA expert meeting on the revision of the Core SPC and Note for Guidance for Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Administration (IVIg). EMEA/CPMP/BWP/361857/2006. London: EMA; 2008.
- Enk A, Fierlbeck G, French L, Girolomoni G, Hertl M, Jolles S, et al. Guidelines on the use of high-dose intravenous immunoglobulin in dermatology. *Eur J Dermatol* 2009;19:90-8.
- Erdman DD, Anderson BC, Török TJ, Finkel TH , Anderson LJ. Possible transmission of parvovirus B19 from intravenous immune globulin. *J Med Virol* 1997;53:233-6.
- Farber CM, Benoit Y, Boven K, De Baets F, Ferster A, Hoyoux C, et al. Déficiés immunitaires primaires : diagnostic, prise en charge, quelques perspectives. *Rev Med Brux* 2001;22:73-82.
- Feasby T, Banwell B, Benstead T, Brill V, Brouwers M, Freedman M, et al. Guidelines on the use of intravenous immune globulin for neurologic conditions. *Transfus Med Rev* 2007;21(Suppl 1):S57-107.
- Gajdos P, Chevret S, Toyka KI. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;Issue 4:CD002277.
- Galeotti C, Maddur MS, Kazatchkine MD, et al. Immunoglobulines intraveineuses dans les maladies auto-immunes et inflammatoires: au-dela d'une simple substitution. *Transfus Clin Biol* 2009;16:75-9.
- GAO. United States General Accounting Office. Plasma Product Risks and Manufacturer's Compliance. GAO/T-HEHS-98-242. Washington: GAO; 1998.

- Gardulf A, Bjorvell H, Gustafson R, Hammarstrom L, Smith CI. The life situations of patients with primary antibody deficiency untreated or treated with subcutaneous gammaglobulin infusions. *Clin Exp Immunol* 1993;92:200-4.
- Gottstein R, Cooke RW. Systematic review of intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:F6-10.
- Gray O, McDonnell GV, Forbes RB. Intravenous immunoglobulins for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;Issue 4:CD002936.
- Griffiths, Brennan V, Lea J, Bunch C, Lee M, Chapel H. Crossover study of immunoglobulin replacement therapy in patients with low-grade B-cell tumors. *Blood* 1989;73:366-8.
- Hayakawa F, Imada K, Towatari M, Saito H. Life-threatening human parvovirus B19 infection transmitted by intravenous immune globulin. *Br J Haematol* 2002;118:1187-9.
- Healey CJ, Sabharwal NK, Daub J, Davidson F, Yap PL, Fleming KA, et al. Outbreak of acute hepatitis C following the use of anti-hepatitis C virus--screened intravenous immunoglobulin therapy. *Gastroenterology* 1996;110:1120-6.
- HGR. Hoge Gezondheidsraad. Advies van de HGR betreffende het risico van vCJD-overdracht door transfusie van plasmaderivaten. Brussel:HGR; 2005. Advies nr. 8048-5.
- Hughes RA, Donofrio P, Bril V, Dalakas MC, Deng C, Hanna K, et al. Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7:136-44.
- Hughes RA, Raphaël JC, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;Issue 1:CD002063.
- Hurez V, Kaveri SV, Mouhoub A, Dietrich G, Mani JC, Klatzmann D, et al. Anti-CD4 activity of normal human immunoglobulin G for therapeutic use. *Ther Immunol* 1994;1:269-77.
- Jahnke L, Applebaum S, Sherman LA, Greenberger PA, Green D. An evaluation of intravenous immunoglobulin in the treatment of human immunodeficiency virus-associated thrombocytopenia. *Transfusion* 1994;34:759-64.
- Kaveri S, Vassilev T, Hurez V, Lengagne R, Lefranc C, Cot S, et al. Antibodies to a conserved region of HLA class I molecules, capable of modulating CD8 T cell-mediated function, are present in pooled normal immunoglobulin for therapeutic use. *J Clin Invest* 1996;97:865-9.
- Kazatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodulation of auto-immune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2001;345:747-55.
- KCE. Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg. Hoe zelfvoorziening in stabiele plasmaderivaten voor België verzekeren? Brussel: KCE; 2009. KCE reports 120B.
- Kistler P, Nitschmann H. Large scale production of human plasma fractions. Eight years experience with the alcohol fractionation procedure of Nitschmann, Kistler and Lergier. *Vox Sang* 1962;7:414-24.
- Kumar A, Teuber SS, Gershwin ME. Intravenous immunoglobulin: striving for appropriate use. *Int Arch Allergy Immunol* 2006;140:185-98.
- Lawlor E, Power J, Garson J, Yap P, Davidson F, Columb G, et al. Transmission Rates of Hepatitis C Virus by Different Batches of a Contaminated Anti-D Immunoglobulin Preparation. *Vox Sang* 1999;76:138-43.
- Leger JM, Vargas S, Lievens I. Efficacy of intravenous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1110:248-55.
- Lever AM, Webster AD, Brown D, Thomas HC. Non-A, non-B hepatitis occurring in agammaglobulinaemic patients after intravenous immunoglobulin. *Lancet* 1984;2:1062-4.
- Levy JB, Pusey CD. Nephrotoxicity of intravenous immunoglobulin. *Q J Med* 2000;93:751-5.
- Lin MW, Kirkpatrick PE, Riminton DS. How intravenous immunoglobulin is used in clinical practice: audits of two Sydney teaching hospitals. *Intern Med J* 2007;37:308-14.
- Llewelyn CA, Hewitt PE, Knight RS, Amar K, Cousens S, Mackenzie J, et al. Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *Lancet* 2004;363:417-21.
- Marchalonis JJ, Kaymaz H, Dedeoglu F, Schluter SF, Yocum DE, Edmundson AB. Human autoantibodies reactive with synthetic autoantigens from T-cell receptor beta chain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:3325-9.

- Molica S, Musto P, Chiurazzi F, Specchia G, Brugiattelli M, Cicoira L, et al. Prophylaxis against infections with low-dose intravenous immunoglobulins (IVIg) in chronic lymphocytic leukemia. Results of a crossover study. *Haematologica* 1996;81:121-6.
- Mouthon L, Guillevin L, Tellier Z. Intravenous immunoglobulins in auto-immune- or parvovirus B19-mediated pure red-cell aplasia. *Auto-immun Rev* 2005;4:264-9.
- Mouthon L, Guilpain P. Immunoglobulines et physiopathologie: des indications actuelles aux indications potentielles. *La Revue de médecine interne* 2007;28(Hors Série 1):11-7.
- Müller-Breitkreutz K. Results of viral marker screening of unpaid blood donations and probability of window period donations in 1997. EPFA Working Group on Quality Assurance. *Vox Sang* 2000;78:149-57.
- Mueller-Eckhardt C, Kiefel V. High-dose IgG for post-transfusion purpura-revisited. *Blut* 1988;57:163-7.
- Munks R, Booth JR, Sokol RJ. A comprehensive IgA service provided by a blood transfusion center. *Immunohematology* 1998;14:155-60.
- NBA. National Blood Authority of the Australian Government. Criteria for the Clinical Use of Intravenous Immunoglobulin (IVIg) in Australia. Canberra: NBA; 2007.
- Negi VS, Elluru S, Sibérl S, Graff-Dubois S, Mouthon L, Kazatchkine MD, et al. Intravenous immunoglobulin: an update on the clinical use and mechanisms of action. *J Clin Immunol* 2007;27:233-45.
- NICHHD. The National Institute of Child Health and Human Developments Intravenous Immunoglobulin Study Group. Intravenous immune globulin for the prevention of bacterial infections in children with symptomatic human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1991;325:73-80.
- Nichols WL, Hultin MB, James AH, Manco-Johnson MJ, Montgomery RR, Ortel TL, et al. von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). *Haemophilia* 2008;14:171-232.
- Nicolay U, Kiessling P, Berger M, Gupta S, Yel L, Roifman CM, et al. Health-related quality of life and treatment satisfaction in North American patients with primary immunodeficiency diseases receiving subcutaneous IgG self-infusions at home. *J Clin Immunol* 2006;26:65-72.
- Nimmerjahn F, Ravetch JV. Anti-inflammatory actions of intravenous immunoglobulin. *Annu Rev Immunol* 2008;26:513-33.
- Nishio M, Fujimoto K, Yamamoto S, Endo T, Sakai T, Obara M, et al. Delayed redistribution of CD27, CD40 and CD80 positive B cells and the impaired in vitro immunoglobulin production in patients with non-Hodgkin lymphoma after rituximab treatment as an adjuvant to autologous stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2007;137:349-54.
- Oates-Whitehead RM, Baumer JH, Haines L, Love S, Maconochie IK, Gupta A, et al. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD004000.
- Ochs HD, Gupta S, Kiessling P, Nicolay U, Berger M. Safety and efficacy of self-administered subcutaneous immunoglobulin in patients with primary immunodeficiency diseases. *J Clin Immunol* 2006;26:265-73.
- Odum J, D'Costa D, Freeth M, Taylor D, Smith N, MacWhannell A. Cryoglobulinaemic vasculitis caused by intravenous immunoglobulin treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:403-6.
- Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, Ballow M, Berger M, Bonilla FA, et al. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(Suppl 4):S525-53.
- ORBCON. Ontario Regional Blood Coordination Network. Ontario Intravenous Immune Globulin (IVIg) Utilization Management Guidelines. Ottawa: ORBCON; 2009.
- Paran D, Herishanu Y, Elkayam O, Shopin L, Ben-Ami R. Venous and arterial thrombosis following administration of intravenous immunoglobulins. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2005;16:313-8.
- Peden AH, Head MW, Ritchie DL, Bell JE, Ironside JW. Preclinical vCJD after blood transfusion in a PRNP codon 129 heterozygous patient. *Lancet* 2004;364:527-9.

- Peden A, McCardle L, Head MW, Love S, Ward HJT, Cousens SN, et al. Variant CJD infection in the spleen of a neurologically asymptomatic UK adult patient with haemophilia. *Haemophilia* 2010;16:296-304.
- Pendergrast JM, Sher GD, Callum JL. Changes in intravenous immunoglobulin prescribing patterns during a period of severe product shortages, 1995-2000. *Vox Sang* 2005;89:150-60.
- Pirofsky B, Kinzey DM. Intravenous immune globulins. A review of their uses in selected immunodeficiency and auto-immune diseases. *Drugs* 1992;43:6-14.
- Prasad NK, Papoff G, Zeuner A, Bonnin E, Kazatchkine MD, Ruberti G, et al. Therapeutic preparations of normal polyspecific IgG (IVIg) induce apoptosis in human lymphocytes and monocytes: a novel mechanism of action of IVIg involving the Fas apoptotic pathway. *J Immunol* 1998;161:3781-90.
- Provan D, Nokes TJC, Agrawal S, Winer J, Wood P. Clinical guidelines for the use of intravenous immunoglobulin. London: Department of Health; 2007.
- Provan D, Nokes TJC, Agrawal S, Winer J, Wood P. Clinical Guidelines for Immunoglobulin Use. Second Edition. London: Department of Health; 2008.
- Raanani P, Gafter-Gvili A, Paul M, Ben-Bassat I, Leibovici L, Shpilberg O. Immunoglobulin prophylaxis in hematological malignancies and hematopoietic stem cell transplantation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; Issue 4:CD006501.
- Radosevich M, Burnouf T. Intravenous immunoglobulin G: trends in production methods, quality control and quality assurance. *Vox Sang* 2010;98:12-28.
- Razvi S, Schneider L, Jonas MM, Cunningham-Rundles C. Outcome of intravenous immunoglobulin-transmitted hepatitis C virus infection in primary immunodeficiency. *Clin Immunol* 2001;101:284-8.
- Robinson P, Anderson D, Brouwers M, Feasby TE, Hume H; IVIG Hematology and Neurology Expert Panels. Evidence-based guidelines on the use of intravenous immune globulin for hematologic and neurologic conditions. *Transfus Med Rev* 2007;21(Suppl 1):S3-8.
- Samuelsson A, Towers TL, Ravetch JV. Anti-inflammatory activity of IVIG mediated through the inhibitory Fc receptor. *Science* 2001;291:484-6.
- Sekul EA, Cupler EJ, Dalakas MC. Aseptic meningitis associated with high dose intravenous immunoglobulin treatment: frequency and risk factors. *Ann Intern Med* 1994;121:259-62.
- Sharief MK, Ingram DA, Swash M, Thompson EJ. I.v. immunoglobulin reduces circulating proinflammatory cytokines in Guillain-Barre syndrome. *Neurology* 1999;52:1833-8.
- Shehata N, Palda V, Bowen T, Haddad E, Issekutz TB, Mazer B, et al. The use of immunoglobulin therapy for patients with primary immune deficiency: an evidence-based practice guideline. *Transfus Med Rev* 2010;24(Suppl 1):S28-50.
- Shehata N, Palda VA, Meyer RM, Blydt-Hansen TD, Campbell P, Cardella C, et al. The use of immunoglobulin therapy for patients undergoing solid organ transplantation: an evidence-based practice guideline. *Transfus Med Rev* 2010b;24(Suppl 1): S7-S27.
- Sorensen PS, Fazekas F, Lee M. Intravenous immunoglobulin G for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a meta-analysis. *Eur J Neurol* 2002;9:557-63.
- Spector SA, Gelber RD, McGrath N, Wara D, Barzilai A, Abrams E, et al. A controlled trial of intravenous immune globulin for the prevention of serious bacterial infections in children receiving zidovudine for advanced human immunodeficiency virus infection. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group. N Engl J Med* 1994;331:1181-7.
- Stiehm ER. Conventional therapy of immunodeficiency diseases. In: Ochs HD, Smith CIE, Puck JM, eds. *Primary immunodeficiency diseases: a molecular and genetic approach*. New York: Oxford University Press; 1999:448-58.
- Stiehm ER, Casillas AM, Finkelstein JZ, Gallagher KT, Groncy PM, Kobayashi RH, et al. Slow subcutaneous human intravenous immunoglobulin in the treatment of antibody immunodeficiency: use of an old method with a new product. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:848-9.
- Strobel E, Schöniger M. False-positive hepatitis serology after administration of immunoglobulins. *Dtsch Med Wochenschr* 2006;131:1325-7.

- Sullivan KM, Kopecky KJ, Jocom J, Fisher L, Buckner CD, Meyers JD, et al. Immunomodulatory and antimicrobial efficacy of intravenous immunoglobulin in bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1990;323:705-12.
- Sundin U, Nava S, Hammarstrom L. Induction of unresponsiveness against IgA in IgA-deficient patients on subcutaneous immunoglobulin infusion therapy. *Clin Exp Immunol* 1998;112:341-6.
- Svenson M, Hansen MB, Ross C, Diamant M, Rieneck K, Nielsen H, et al. Antibody to granulocyte-macrophage colony-stimulating factor is a dominant anti-cytokine activity in human IgG preparations. *Blood* 1998;91:2054-61.
- Thomas MJ, Misbah SA, Chapel HM, Jones M, Elrington G, Newsom-Davis J. Hemolysis after high-dose intravenous Ig. *Blood* 1993;82:3789.
- van Schaik IN, Bouche P, Illa I, Leger JM, Van den Bergh P, Cornblath DR, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy. *Eur J Neurol* 2006;13:802-8.
- van Schaik IN, van den Berg LH, de Haan R, Vermeulen M. Intravenous immunoglobulin for multifocal motor neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;Issue 2:CD004429.
- van Schaik IN, Winer LH, de Haan R, Vermeulen M. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;Issue 2:CD001797.
- Vassilev T, Gelin C, Kaveri SV, Zilber MT, Boumsell L, Kazatchkine MD. Antibodies to the CD5 molecule in normal human immunoglobulins for therapeutic use. *Clin Exp Immunol* 1993;92:369-72.
- Vassilev TL, Kazatchkine MD, Van Huyen JP, Mekrache M, Bonnin E, Mani JC, et al. Inhibition of cell adhesion by antibodies to Arg-Gly-Asp (RGD) in normal immunoglobulin for therapeutic use. *Blood* 1999;93:3624-31.
- Waller C. Historical perspective on blood & plasma products, the stakeholders and the issues. *Pharmaceuticals Policy and Law* (2005,2006);7:7-19.
- Winston DJ, Antin JH, Wolff SN, Bierer BE, Small T, Miller KB, et al. A multicenter, randomized, double-blind comparison of different doses of intravenous immunoglobulin for prevention of graft-versus-host disease and infection after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001;28:187-96.
- Wolff SN, Fay JW, Herzog RH, Greer JP, Dummer S, Brown RA, et al. High-dose weekly intravenous immunoglobulin to prevent infections in patients undergoing autologous bone marrow transplantation or severe myelosuppressive therapy. A study of the American Bone Marrow Transplant Group. *Ann Intern Med* 1993;118:937-42.
- Wroe SJ, Pal S, Siddique D, Hyare H, Macfarlane R, Joiner S, et al. Clinical presentation and pre-mortem diagnosis of variant Creutzfeldt-Jakob disease associated with blood transfusion: a case report. *Lancet* 2006;368:2061-7.
- Yap PL. The viral safety of intravenous immune globulin. *Clin Exp Immunol* 1996;104(Suppl 1):35-42.
- Zinman L, Ng E, Brill V. IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis: a randomized controlled trial. *Neurology* 2007;68:837-41.
- Zou S, Fang CT, Schonberger LB. Transfusion transmission of human prion diseases. *Transfus Med Rev* 2008;22:58-69.

6. SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP

Al de deskundigen hebben op *persoonlijke* titel aan de werkgroep deelgenomen. De namen van de leden en deskundigen van de HGR worden met een asterisk * aangeduid.

De volgende deskundigen hebben hun medewerking verleend bij het opstellen van het advies:

BAELE Philippe	(anesthesiologie - UCL) ;
BENOIT Yves	(hemato-oncologie in de pediatrie - Ugent) ;
COENE José	(transfusie - Dienst voor het Bloed, Rode Kruis Vlaanderen);
DE BACKER Daniel	(intensieve zorgen - ULB);

DENEYS Véronique*	(transfusie - Service du Sang, Croix-Rouge de Belgique; UCL);
DELFORGE Michel	(hematologie - KUL);
DE PAEP Rudy*	(intensieve zorgen - UZA);
FARBER Claire-Michèle	(immuundeficiënties - ULB);
FERRANT Augustin*	(klinische hematologie - UCL);
LAMBERMONT Micheline*	(transfusie - ULB; Service du Sang, Croix-Rouge de Belgique);
LATINNE Dominique *	(hematologische biologie - UCL);
MATHYS Esther	(bloed en bloedderivaten, virologie - WIV);
MUYLLE Ludo*	(bloed, cellen en weefsels - UA; UZA; FAGG);
PEERLINCK Kathelijne	(stollings- en bloedvatenziekten - KUL);
SELLESLAG Dominik	(interne geneeskunde, hematologie - AZBrugge);
SZABO Bertrand	(transfusie - Cliniques Reine Astrid Malmédy);
THOMAS Isabelle*	(virologie - WIV);
TOUNGOUZ Michel*	(immunologie, hematologie, transfusie - ULB);
VANDEKERCKHOVE Bart*	(klinische biologie, celtherapie - UGent).

De werkgroep werd eerst voorgezeten door Dhr. Michel TOUNGOUZ en vervolgens door Mevr. Véronique DENEYS. Het wetenschappelijk secretariaat werd verzekerd door Roland HÜBNER.

Over de Hoge Gezondheidsraad (HGR)

De Hoge Gezondheidsraad is een federale dienst die deel uitmaakt van de FOD Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu. Hij werd opgericht in 1849 en geeft wetenschappelijke adviezen i.v.m. de volksgezondheid aan de ministers van volksgezondheid en van leefmilieu, aan hun administraties en aan enkele agentschappen. Hij doet dit op vraag of op eigen initiatief. De HGR neemt geen beleidsbeslissingen, noch voert hij ze uit, maar hij probeert het beleid inzake volksgezondheid de weg te wijzen op basis van de recentste wetenschappelijk kennis.

Naast een intern secretariaat van een 25-tal medewerkers, doet de Raad beroep op een uitgebreid netwerk van meer dan 500 experts (universiteitsprofessoren, medewerkers van wetenschappelijke instellingen), waarvan er 200 tot expert van de Raad zijn benoemd; de experts komen in multidisciplinaire werkgroepen samen om de adviezen uit te werken.

De adviezen van de werkgroepen worden voorgelegd aan het College. Na validatie worden ze overgemaakt aan de aanvrager en aan de minister van volksgezondheid en worden de openbare adviezen gepubliceerd op de website (www.hgr-css.be). Daarnaast wordt een aantal onder hen gecommuniceerd naar de pers en naar doelgroepen onder de beroepsbeoefenaars in de gezondheidssector.

De HGR is ook een actieve partner binnen het in opbouw zijnde EuSANH netwerk (European Science Advisory Network for Health), dat de bedoeling heeft adviezen uit te werken op Europees niveau.

Indien U op de hoogte wil blijven van de activiteiten en publicaties van de HGR kan U zich abonneren op een mailing-list en/of een RSS-feed via volgende link: <http://www.hgr-css.be/rss>.