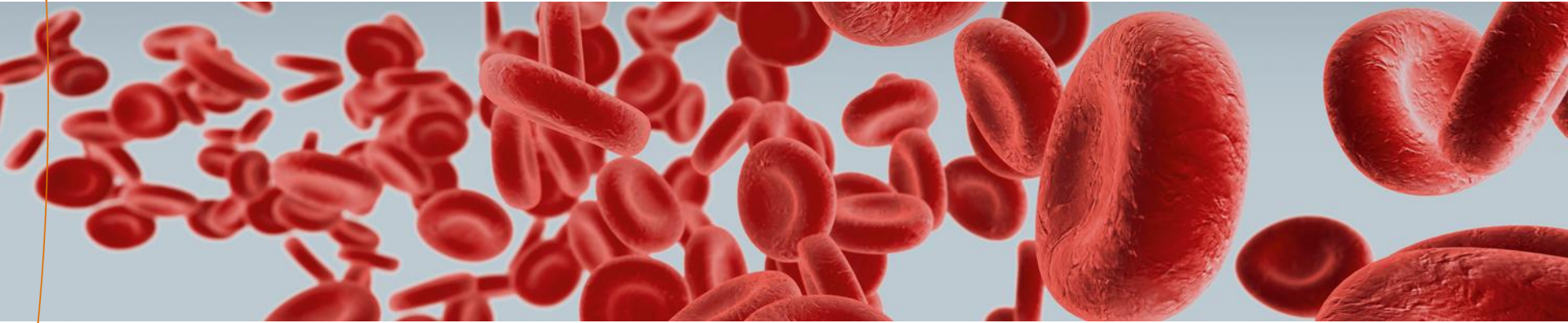
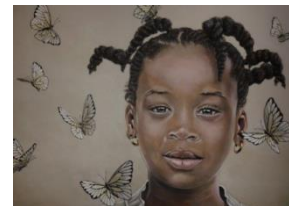


Hyperhemolyse 'state of art'



dr Claudia Folman
IHD Erythrocytenserologie

Bloed is leven



Casus: Meisje nu 16 jaar

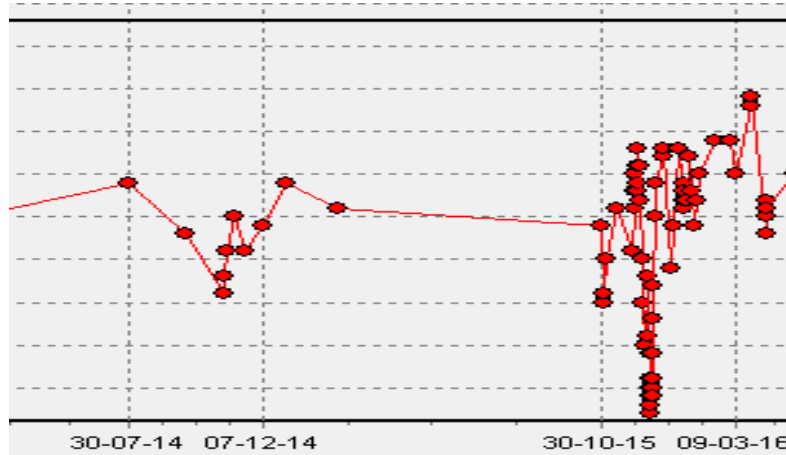
- HbSS
- 2014 AIHA (knapt op na hydrea, prednison)
- 2015 sickelcel crisis en buikpijn
 - kolieken door galstenen → galblaasverwijdering
 - 3 eenheden erythrocyten gekregen in 1 week



Casus: Meisje nu 16 jaar

- Ernstige Hb daling tot Hb 2,

Ernstige hemolyse grote crise met acute chest, hematurie en koorts



Anemie door hyperhemolyse syndroom



Casus: Meisje nu 16 jaar

- IVIG, Rituximab, methylprednison, onderhoud prednison, EPO en ijzer
 - → ze herstelt
- Serologische bevindingen:
 - DAT positief, panreactief panel
 - Serologisch onderzoek na mnd:
 - DAT neg, **allo-Hr^b** **-Do^a** naast al bekende allo-C en -e
- Bloedvoorziening uiterst complex (compatibel eigenlijk onmogelijk)
- Transplantatie: complex, veel HLA antistoffen donor?

Kenmerken hyperhemolyse

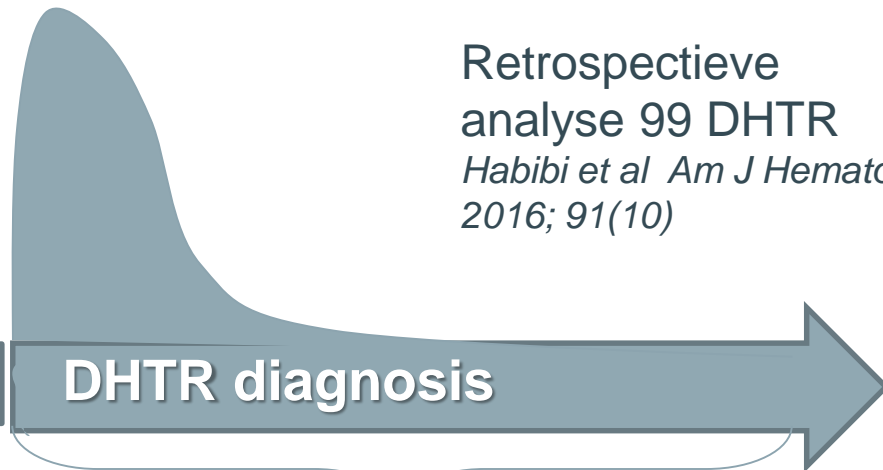


- Ernstige hemolytische transfusiereactie, potentieel levensbedreigend
 - Acut of uitgesteld (> 7 dagen)
 - Duidelijke tekenen van hemolyse (intravasaal)
- Post transfusie Hb lager is dan pretransfusie Hb
 - Ook afbraak autologe erythrocyten
- Geen compensatoire reticulocytose; reticulocytopenie
- Verdere transfusie geeft verslechtering
- Herhalingsrisico is onbekend

Transfusion



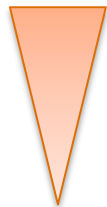
D0



D30

Symptomen 9,4 dagen +/-5 after transfusion

Retrospectieve
analyse 99 DHTR
Habibi et al Am J Hematol
2016; 91(10)



Dark urines: 96%

Pain: 89% (symptoms of VOC)

Fever: 64%

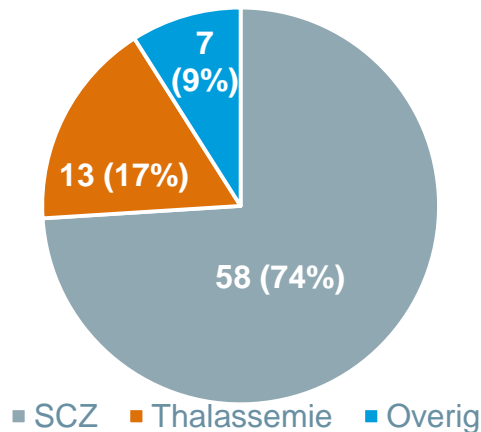
Symptoms related to anemia: 44%

Diagnose hyperhemolyse niet altijd herkend:

- Symptomen vaso-occlusieve events
- Kan relatief laat na transfusie optreden waardoor geen link gelegd

Welke patiënten at risk en incidentie?

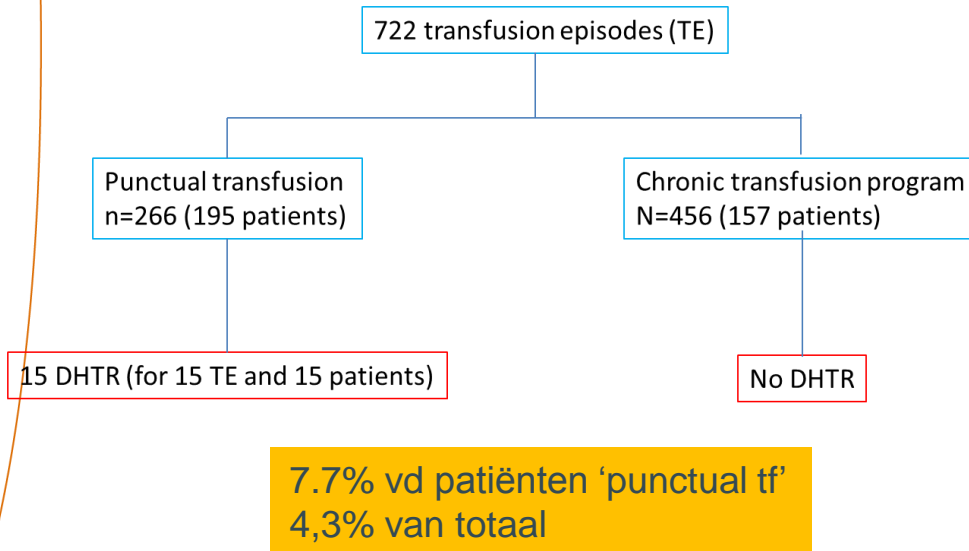
- Exacte getallen bij welke patiënten hyperhemolyse voorkomt zijn onbekend.
- Meest beschreven in patiënten met sikkelcelziekte
- Ook bij thalassemie en minder frequent bij andere aandoeningen



Danaee et al Transf Med Rev 2015:
Casuïstiek beschreven in literatuur en
ziekenhuis data .

Welke patiënten at risk en incidentie?

Unpublished data of France Pirenne, INSERM, France



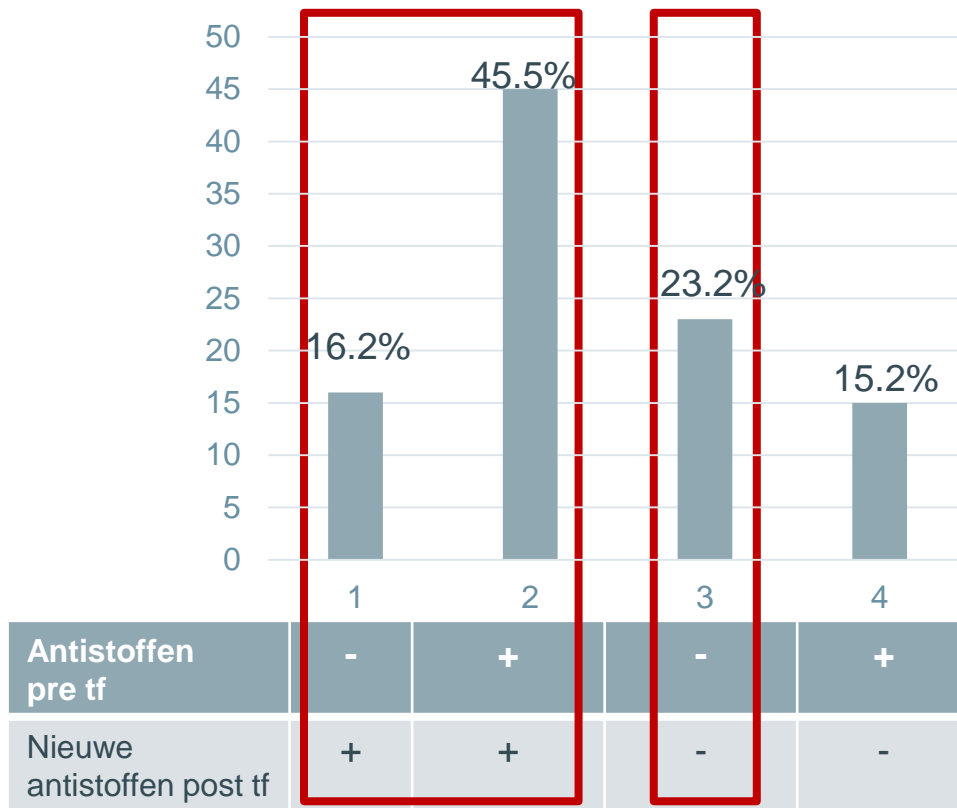
2,5 jr observationele studie eigen ZKHS
Getransfundeerde patiënten >18 jr
Hyperhemolyse:
VOC symptomen, hematurie, verslechtering
anemie, stijging LDH (min. 2 symptomen)

Risico factoren:

Incidentele transfusie
DHTR in geschiedenis
Weinig tf in historie
Zwangerschap

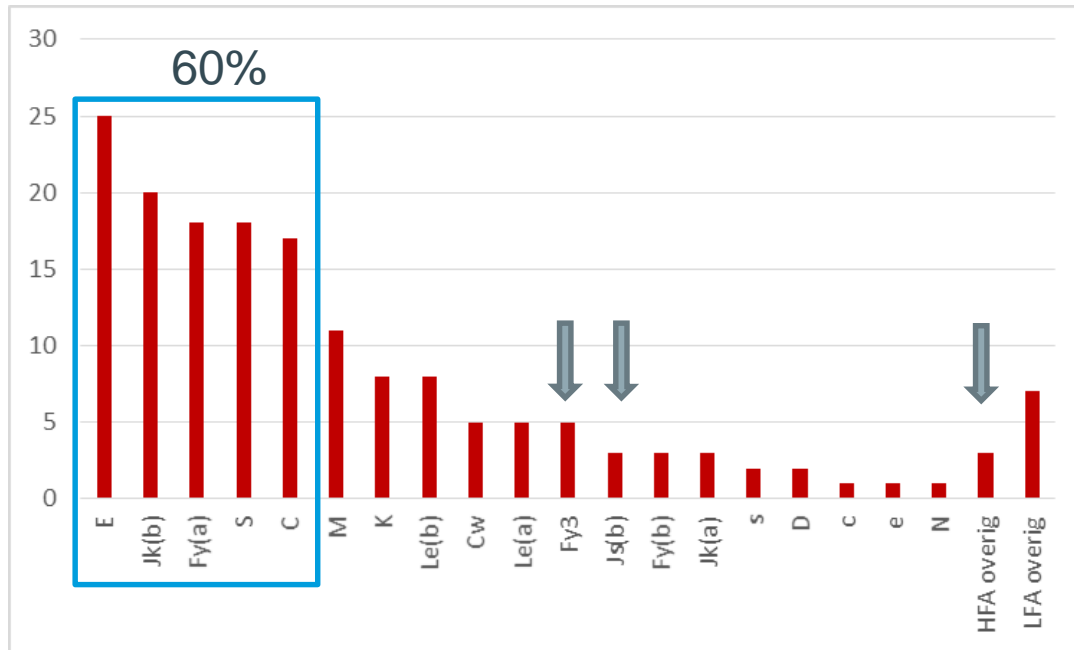
Serologische bevindingen hyperhemolyse

- DAT meestal positief maar kan ook negatief zijn (m.n. bij acute vorm)
- Relatie met aanwezigheid van erythrocytenantistoffen en alloimmunisatie
- *Habibi et al Am J Hematol 2016:*
analyse 99 SCZ patienten met DHTR
In ~62% van de patiënten nieuwe antistoffen aangetoond posttransfusie
Maar: in ~23 % geen erythrocytenantistoffen pre/posttransfusie aantoonbaar

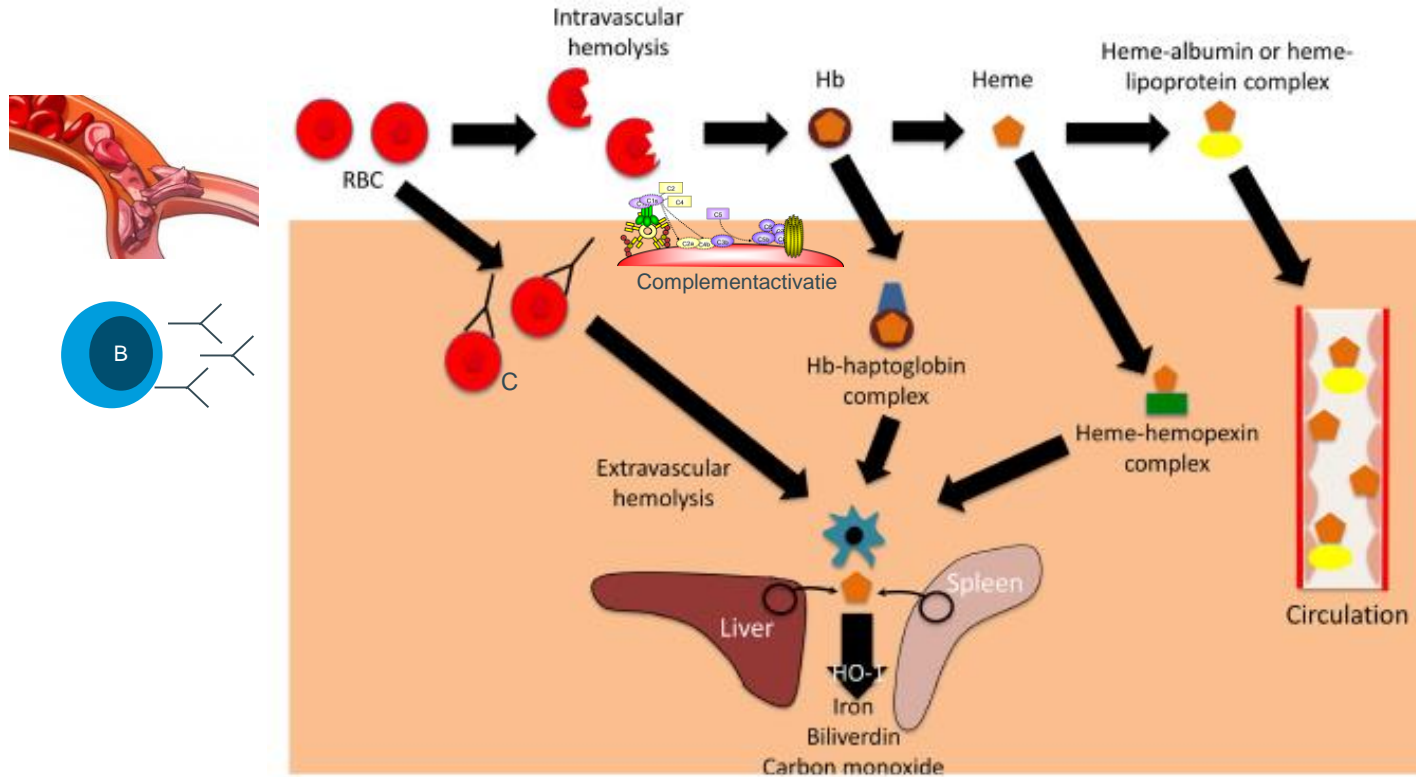


Antistofspecificiteiten:

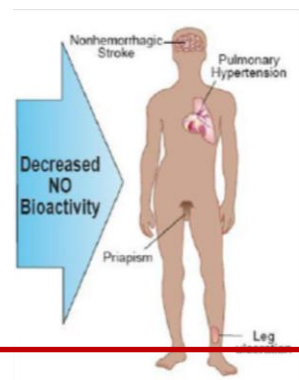
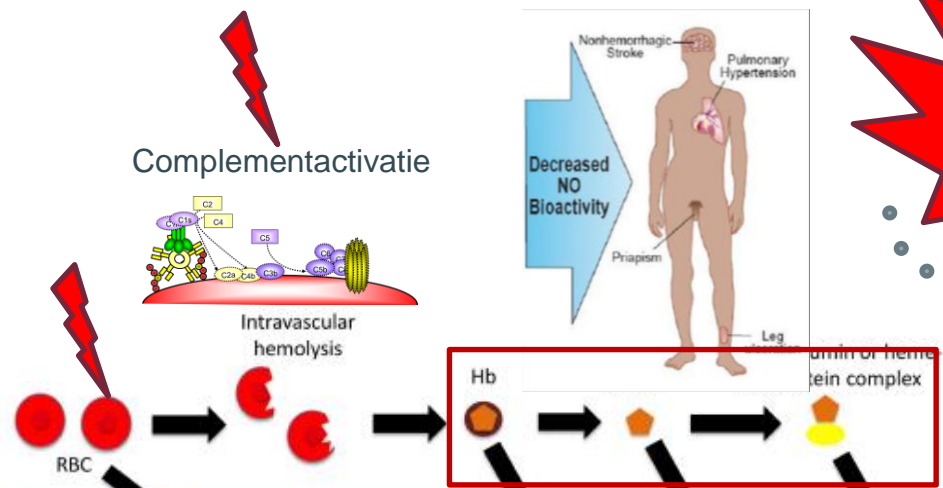
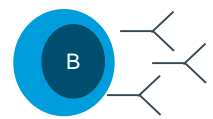
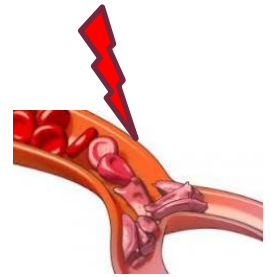
- Review gepubliceerde casuïstiek: 79 patiënten 166 alloantistoffen



Mechanisme hyperhemolyse nog niet ontrafeld

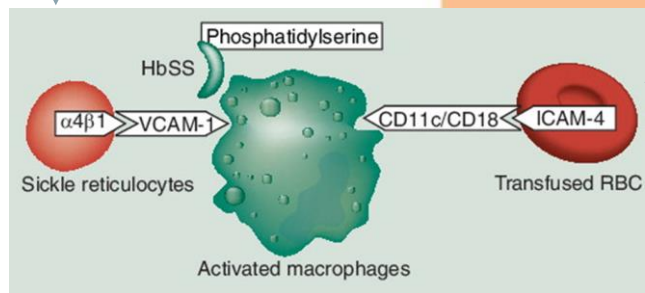
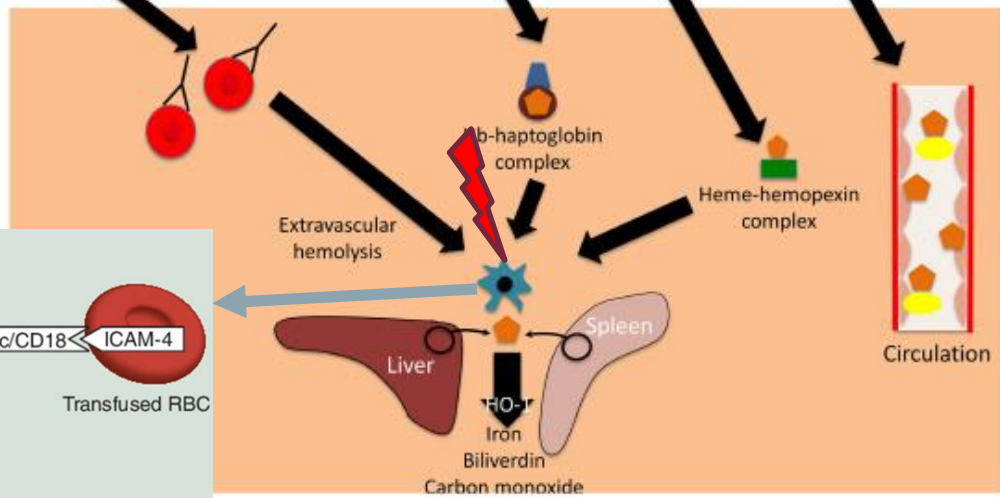


↑↑ adhesie leukocyten
 ↑↑ adhesie erythrocyten
 trombose
 activatie macrofaag



SCD & hemolyse:
 inflammatie

Vrij Hb, haem, Fe zijn toxisch; versterken inflammatoire respons



Behandeling hyperhemolyse

- Behandeling klinische verschijnselen hemolyse
 - Oxygenatie, pijnbestrijding, (hydreren)
- Onderbreken afbraakmechanisme
- Preventie alloimmunisatie

voorkom nieuwe transfusie!!

Alleen in levensbedreigende situatie, zo gematched mogelijk

(preventief Rh, K, Fy, Jk en Ss (M & Le?))

Onder paraplu van immuunsuppressie?

Voorkomen verdere afbraak / stimuleren aanmaak

- Steroiden: Immuunsuppressie/ -modulatie (remmen activiteit $m\Phi$ en antistofproductie)
- IVIG: Immuunmodulatie/ remming fagocytose
- Rituximab: anti-CD20 eliminatie B cellen
- Eculizumab: anti-C5 onderbreekt complementcascade
- Plasmaferese: verwijderen schadelijke antistoffen, vrij Hb

- Haptoglobine: verwijderen vrij Hb }
- Hemopexine: verwijderen haem } Theoretisch

- Epo? Stimuleren erythrocytenproductie

Preventie: Voorkomen erythrocytenimmunisatie bij sikkelcelpatienten

- Transfusie vormt belangrijk onderdeel van therapie
- Bij aanwezigheid antistoffen
 - Complex compatibiliteitsonderzoek
 - Verminderde beschikbaarheid geschikte erythrocytenconcentraten
 - Verhoogd risico op hyperhemolyse

Erythrocytenimmunisatie bij sikkelcelpatienten

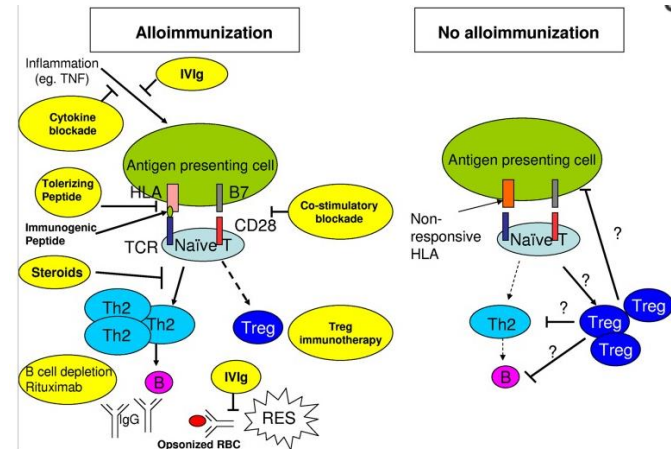
Hoge immunisatiegraad bij SC patienten:

NL populatie: Retrospectieve analyse sikkelcel patiënten, *Sins et al Am J Hem 2016*.

18% immunisatie met preventief matchen, 35% zonder preventief matchen

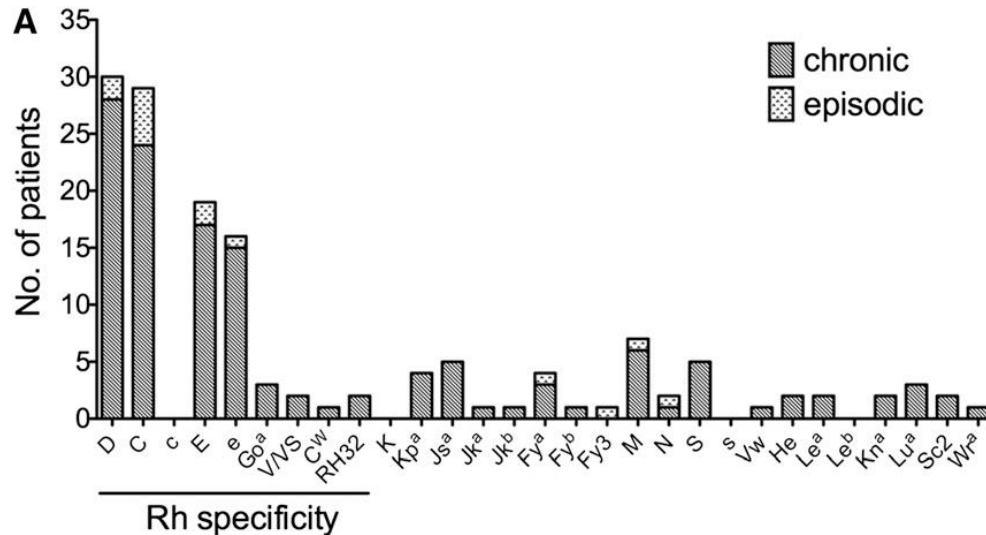
Oorzaken:

- Verschil in antigene opmaak ontvanger en donorpopulatie
- Karakteristieken ontvangers
 - Lft bij start transfusietherapie
 - Episodisch vs chronische transfusie
 - Mate van matching
 - HLA genotype
 - chron. systemische inflammatie,
 - Treg activity↓, ↑Th2 activiteit,



Voorkomen erythrocytenimmunisatie

- Preventief matchen Rh K , Fy(a) en evt Jk(b) en S s (CBO richtlijn)
- Ondanks matching Rh; antistofvorming vanwege vele Rhvarianties in negroïde populatie



Voorkomen erythrocytenimmunisatie nu en in toekomst

Bloedgroepgenotypering sikkelcelpatienten

- Ook klinisch relevante antigenen zoals Do kunnen worden getypeerd.
- Versnelt het serologisch antistofonderzoek
- Mogelijkheid om getypeerd donorbestand uit te breiden

Identificatie patienten at risk

PPOC project :“ *The interplay between adaptive and innate immunity in alloantibody formation in SCD*”

Karin Fijn van Draat, Ellen van der Schoot en Sacha Zeerleder



STARRING Sickle cell disease: Targeting Allo-antibody formation Reduction; Risk factors aNd Genetics, Jorn Gerritsma



Erythrocyten kweken voor specifieke patienten met complexe antistoffen?

Conclusie

- Hyperhemolyse is een ernstige levensbedreigende complicatie van transfusie bij met name sikkelcelpatienten
- Alloimmunisatie en ontsteking spelen een grote rol bij hyperhemolyse naast nog vele onbekende factoren
- Verder onderzoek naar risicofactoren voor alloimmunisatie en hyperhemolyse bij sikkelcelpatiënten is noodzakelijk voor behandeling op maat

Bedankt
voor uw aandacht!