

Disclosure belangen spreker Kennisplatform Transfusiegeneeskunde Regio Noordoost d.d. 15 februari 2024

Naam: Roeland Vas Nunes, Michaël Lukens

Geen (potentiële) belangenverstrengeling

Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties¹

Bedrijfsnamen

- Sponsoring of onderzoeksgeld²
- Honorarium of andere (financiële) vergoeding³
- Aandeelhouder⁴
- Andere relatie, namelijk ...⁵

.
. .
. .
. .



Van koude antistoffen word je niet warm

Roeland Vas Nunes, AIOS hematologie
Michaël Lukens, Klinisch Chemicus



umcg



Episode 1



VG:

Molukse voorouders
DM type 2
2022 opname diabetische
voet, eenmalig 2 RBC
transfusie
05-2023 verhuizing naar NL



Juni 2023:

Opname in regio
Snel progressieve
vermoeidheid



Lab regio:

Hb – 3.4 mmol/l
LDH – 800 U/L
Haptoglobine - <0.2 g/L
DAT – positief, IgG (+), C3d+++,
C3c zw+
IgM kappa
Cryoglobuline type 1



Aanvullend onderzoek:

Beenmergpunctie: reactief
beenmerg, geen aanwijzingen
voor LPL

CT th/abd: geen
lymfadenopathie, wel enige
splenomegalie

Cardiaal: oud antero-septaal
infarct met redelijke LV functie.
Verhoogde rechtsdrukken.



WD:

AIHA met koude en warme
antistoffen
Start prednison + later
rituximab
7x RBC

Bloedtransfusie onderzoek (1)

Aanvraag extern ziekenhuis;

- Verdinking koude agglutinatie
- Problemen met de bloedgroep
- Positieve antistofscreen

Aanvraag;

- 3 EC zo spoedig mogelijk
- aanvullend 4 EC extra

Bloedgroep	0 RhD +
Rhesus fenotype	Ccee (R1r)
DAGT	IgG 2+, C3c + en C3d 4+

na 3x warm wassen BLO

Bloknummer

	A	B	Dur	ctl	
	-	-	4	-	
	A ₁	B			
	4	4			
Teach	C	c̄	E	ē	
	4	4	-	4	
	K	ctl			
	-	-			
LDAG	IgG	IgA	IgM	C3c	C3d
	2	-	-	+	4

Bloedtransfusie onderzoek (2)

liss
L/C

Bloknummer

bsx			
1	2	3	4
-	-	-	-
5	6	7	8
-	-	-	-
9	10	11	EC
-	-	-	3


Transfusie eenheden;

- 7 EC 0 RhD+
- Rhesus en K compatibel
- Kruisproef in Liss/Coombs negatief

Koude antistoffen

Bloknummer t.3

RA215			
1	2	3	4
4	4	4	4
-	-	-	-
5	6	7	8
4	4	4	4
-	-	-	-
9	10	11	EC
4	4	4	4
-	-	-	-
3316011	3320011	2379541	
ii	ii	ii	
-	-	-	



Ii antigenen

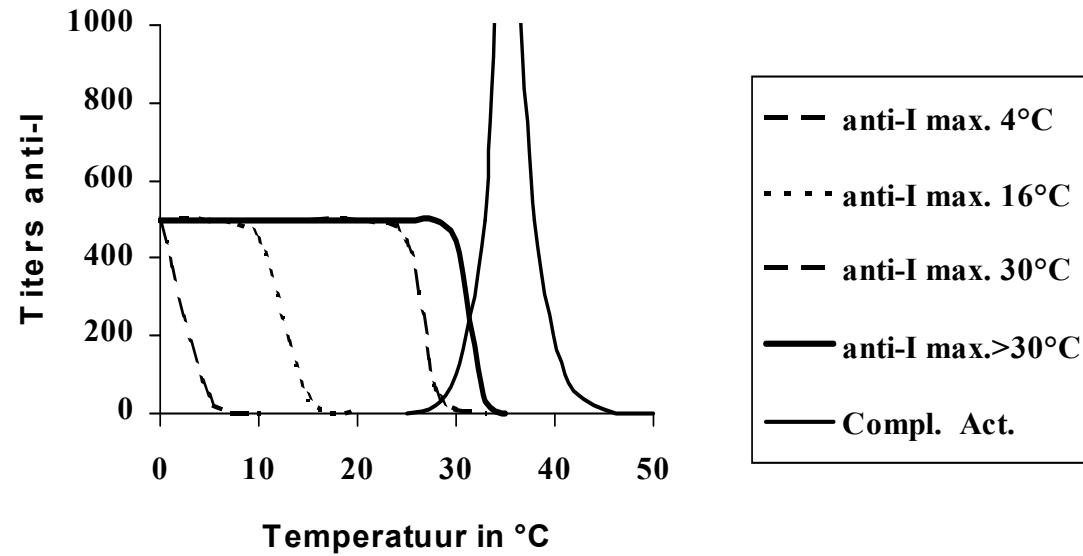
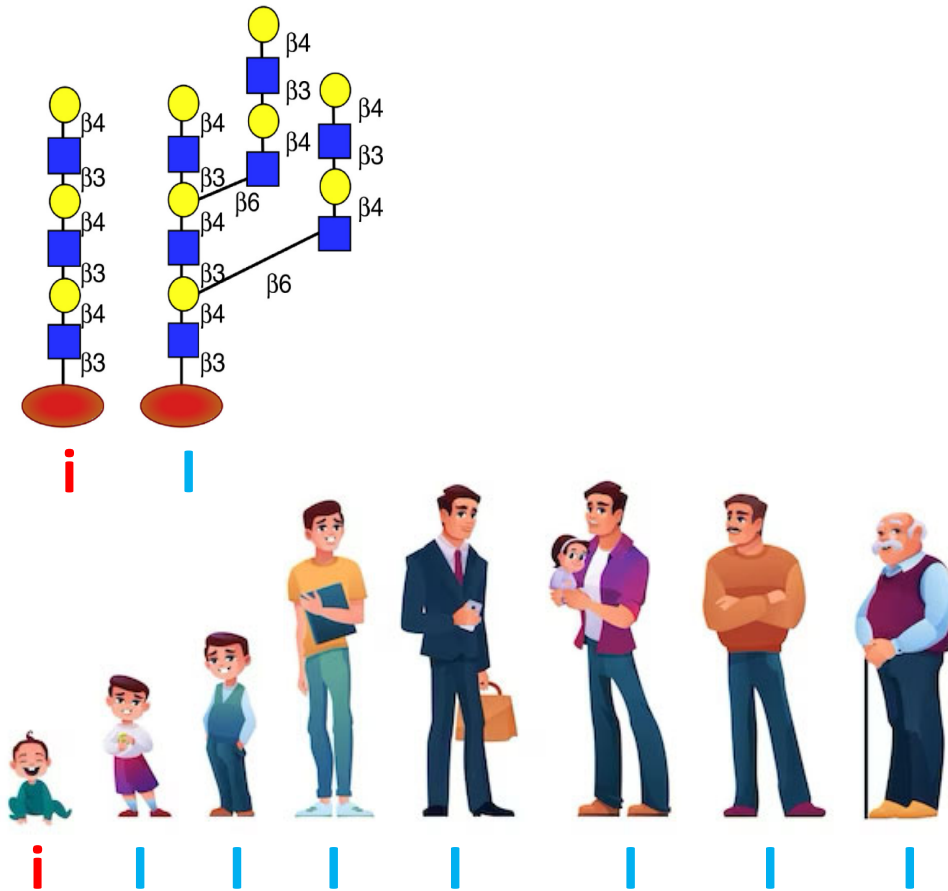
TYPE-SPECIFIC COLD AUTO-ANTIBODIES AS A CAUSE OF ACQUIRED HEMOLYTIC ANEMIA AND HEMOLYTIC TRANSFUSION REACTIONS: BIOLOGIC TEST WITH BOVINE RED CELLS

Author: A. S. WIENER, L. J. UNGER, L. COHEN, et al

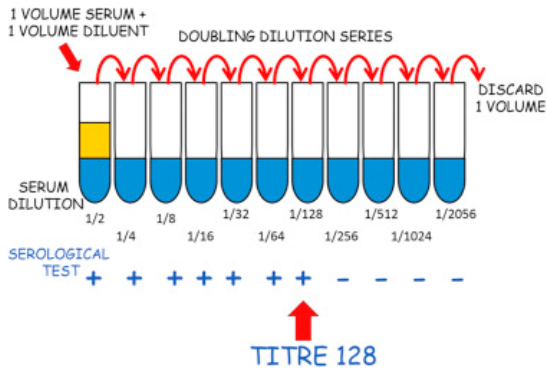
Publication: Annals of Internal Medicine

Publisher: The American College of Physicians

Date: Feb 1, 1956



Anti-I titer



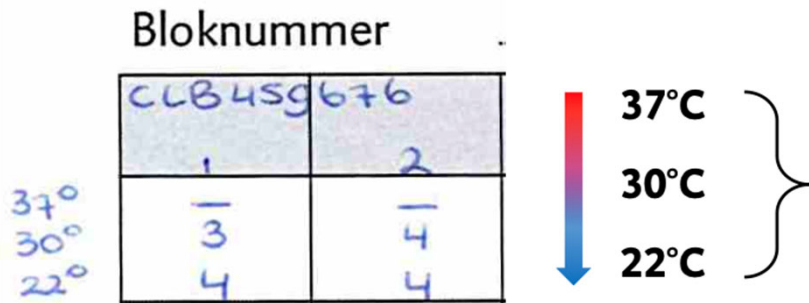
titratie bij 4°C
koude autoagglutinin.

Bloknummer	2	4	8	16	32	64	128	256	512	1024	2048
onv	4	4	4	4	4	4	4	3	2	+	-+
CUB Si H ₁₀ 459676	SCORE = 122										
ii 3324011- CO	4	3	+	-+	-+	-	-	-	-	-	-
	SCORE = 33										
EC	4	4	4	4	4	4	4	3	2	-+	-
	SCORE = 117										

Interpretatie titerhoogte koude agglutinenen gemeten bij 4°C:

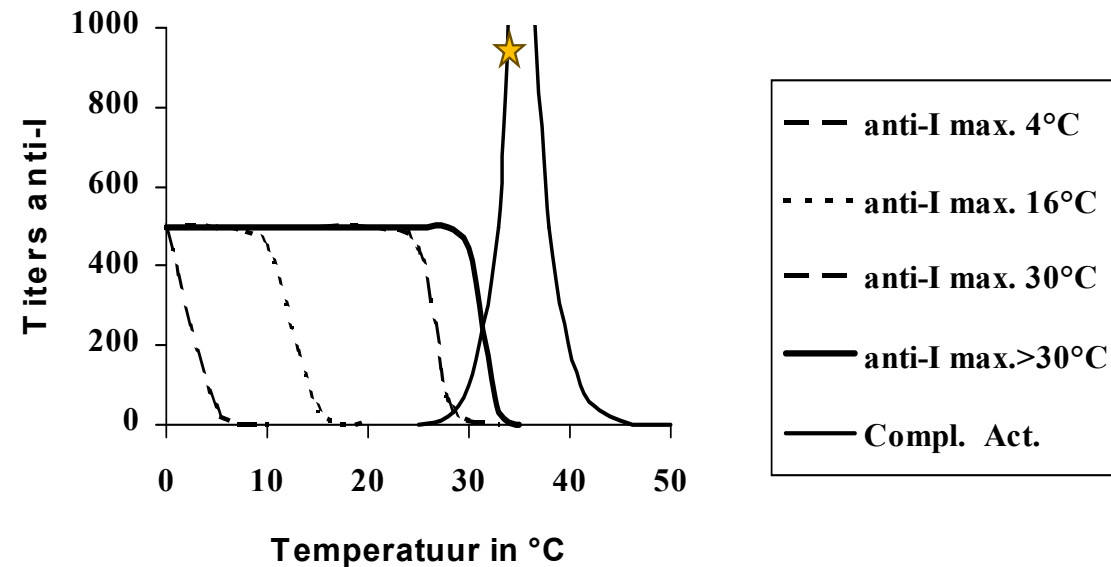
Titerhoogte bij 4°C	Interpretatie
< 64	Lage titer. Kan worden beschouwd als klinisch niet relevant.
≥ 64 < 1000	Titer kan als verhoogd worden beschouwd. Hemolytische anemie bij een dergelijke titer komt echter zelden voor, en dan alleen van het minder gebruikelijke type: lage titer en hoge thermale amplitude. Stel bij blijvende verdenking hemolytische anemie de thermale amplitude vast (zie H 8.6.6).
≥ 1000	Hoge titer. Kan worden beschouwd als klinisch relevant, stel de thermale amplitude vast (zie H 8.6.6). Overweeg hemolysinen onderzoek indien er aanwijzingen zijn voor intravasale hemolyse.

Anti-I thermale amplitude



Interpretatie thermale amplitude:

Agglutinatie bij ...	Interpretatie
Geen agglutinatie (< 22°C)	Lage thermale amplitude, antistof is klinisch niet relevant.
22°C, maar niet bij 30°C	Lage thermale amplitude, antistof is waarschijnlijk klinisch niet relevant.
30°C, maar niet bij 37°C	Antistof is potentieel klinisch relevant, dit is mede afhankelijk van de titerhoogte bij 4°C (zie ook interpretatie H 8.6.5). Overweeg onderzoek naar hemolysinen indien er aanwijzingen zijn voor intravasale hemolyse.
37°C	Antistof moet als potentieel klinisch relevant worden beschouwd. Overweeg onderzoek naar hemolysinen indien er aanwijzingen zijn voor intravasale hemolyse.



Episode 2

Juli 2023

- Op SEH in regio met decompensatio cordis, bij Hb van 3.0 mmol/l
- Overname UMCG
- Hartfalen en persisterende hemolyse
- maar nu lage reticulocyten → BMP

Hemolytische anemie

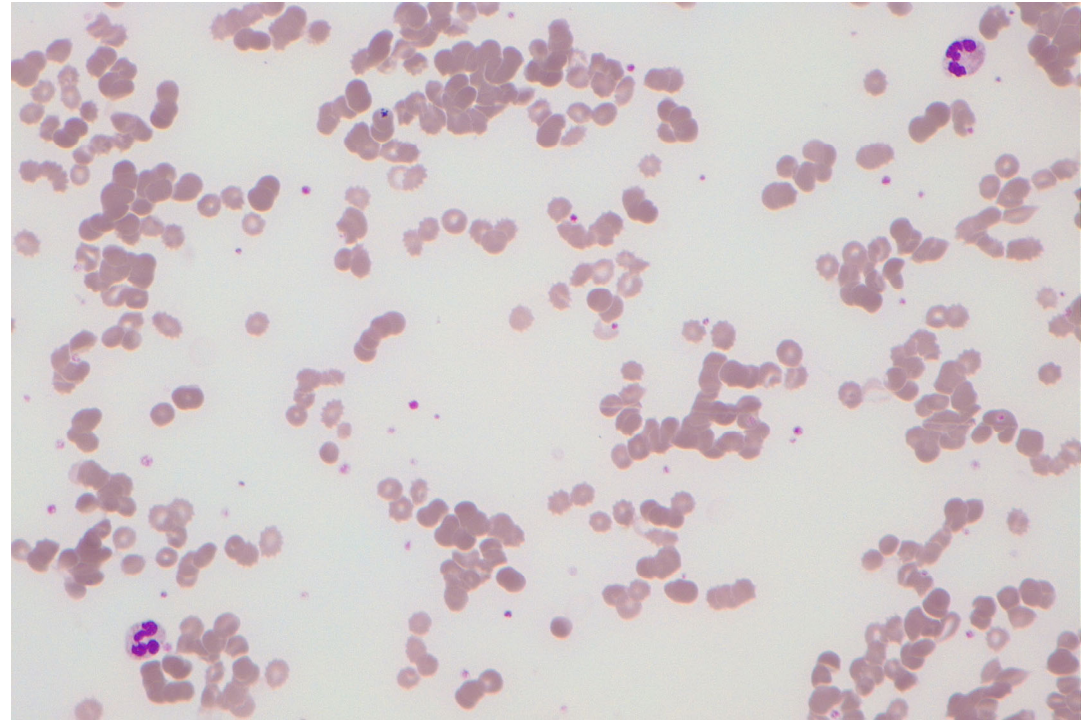
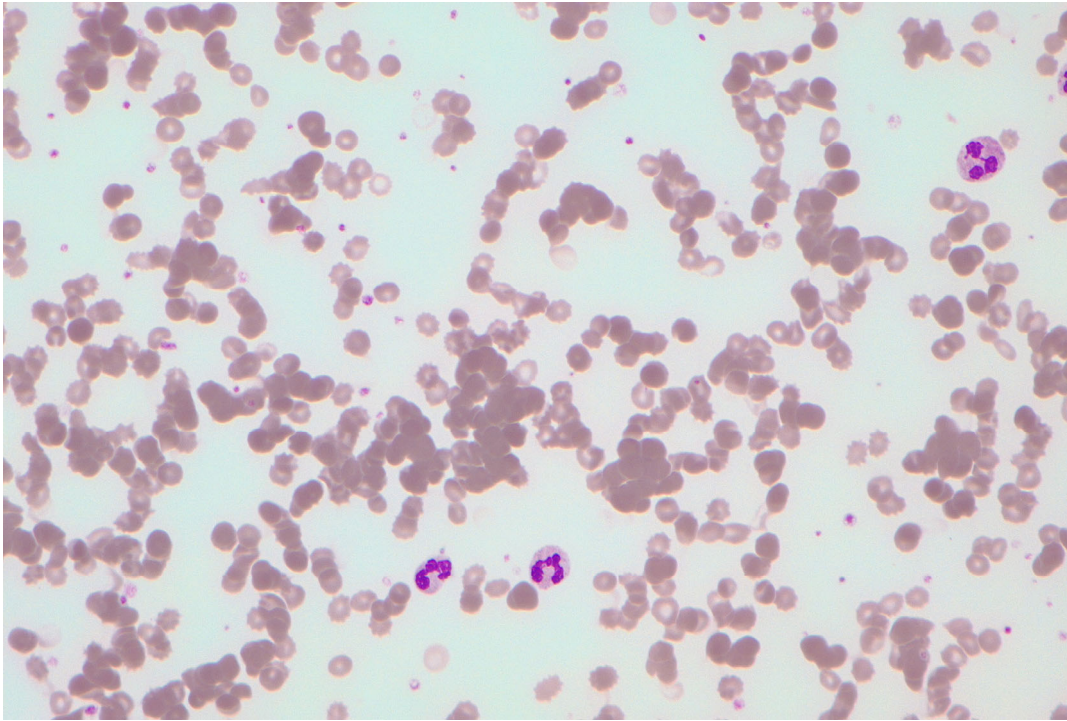
1. Hemolytische anemie
2. Cryoglobulinemie zonder acrocyanose
3. IgM kappa, anti-I

Verdenking Cold Agglutinin Disease

R/ staken prednison, start EPO, overwegen sutimlimab

Uitslag beenmergpunctie...

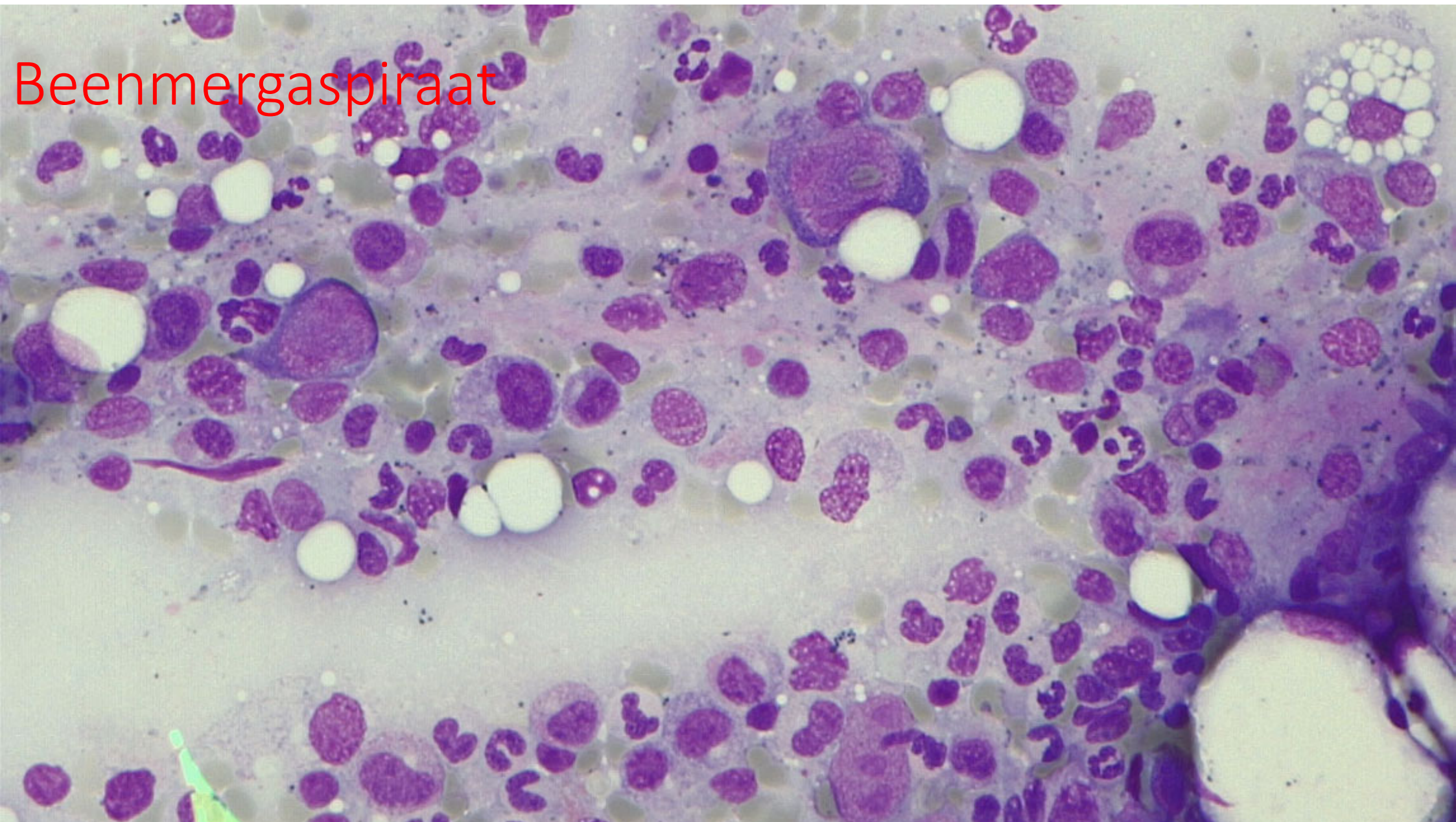
Perifeer bloed

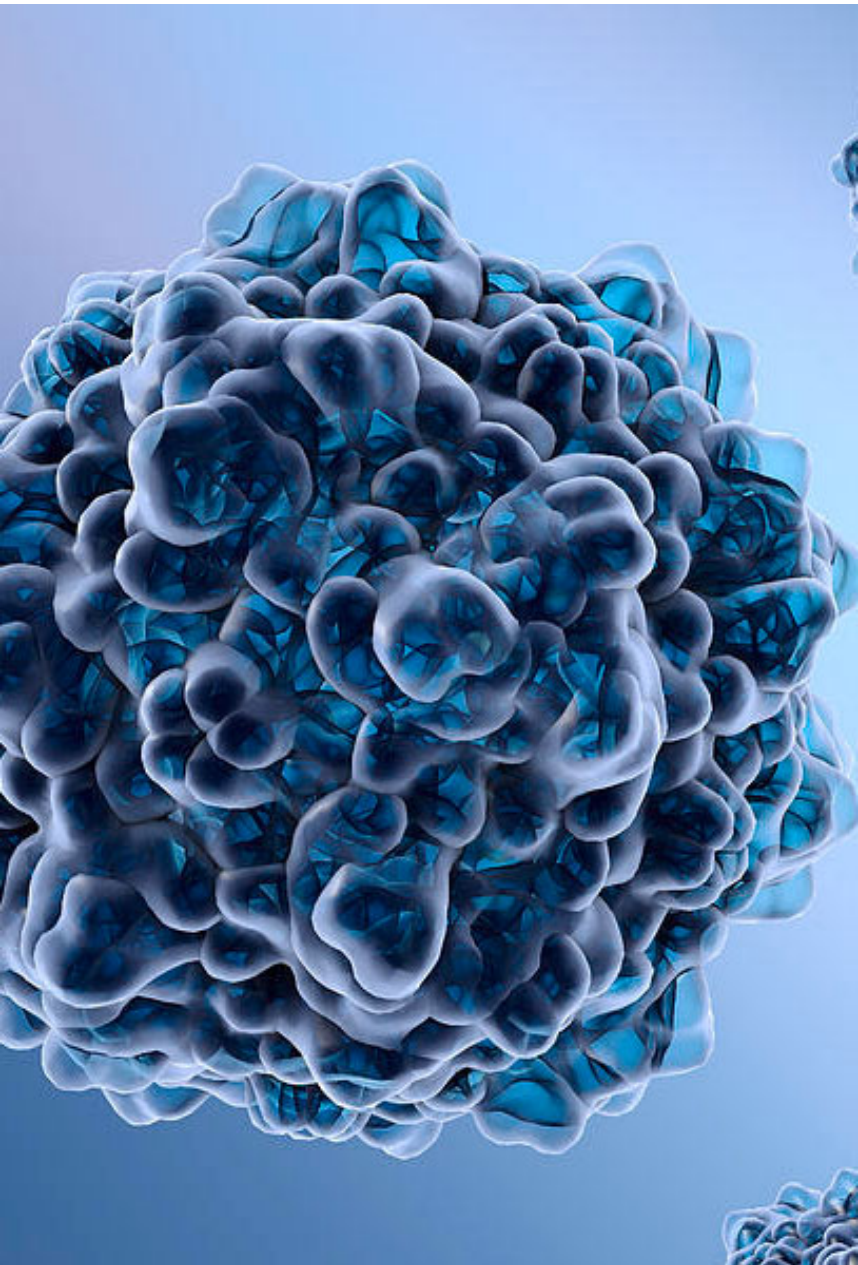


Beenmergaspiraalt



Beenmergaspiraalt





Bevestiging en behandeling Parvo B19



Serum Parvovirus B19:
12.46 Log IU/ml!



Parvo B19 IgM en IgG:
negatief



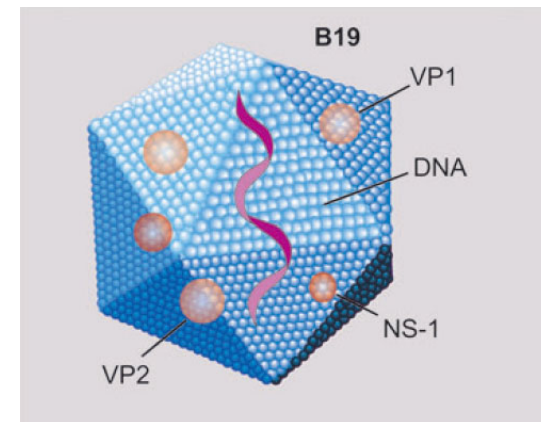
Werkdiagnose:
Primo-infectie Parvo
B19



Behandeling:
Start IV
immuunglobuline

Parvo B19

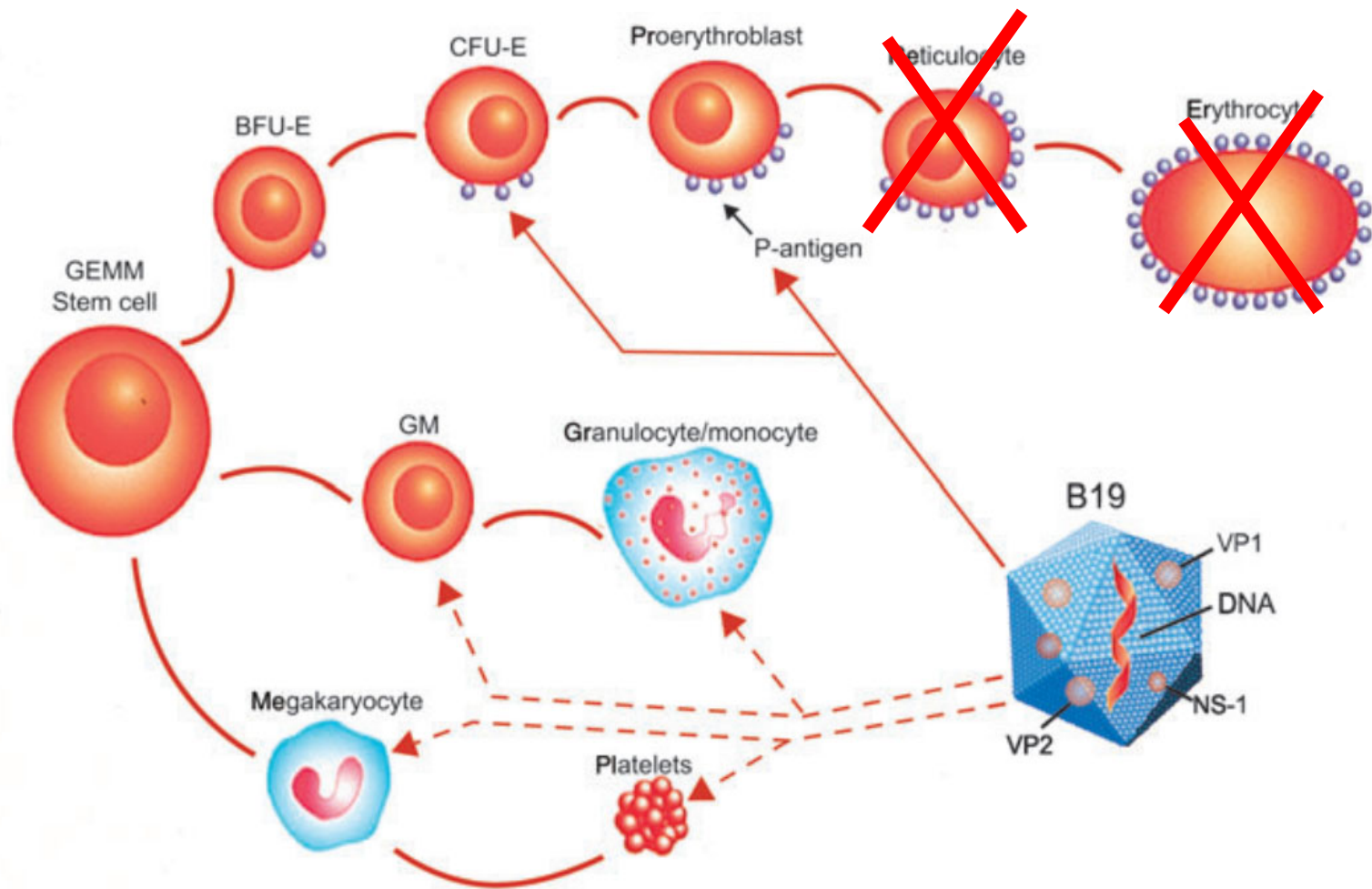
- Virus met voorkeur voor erythroïde cellen
- Overleeft in bloedproducten (transfusie)
- Besmet
 - 15% van de kinderen
 - 50% jongeren
 - 85% ouderen
- Levenslange immuniteit



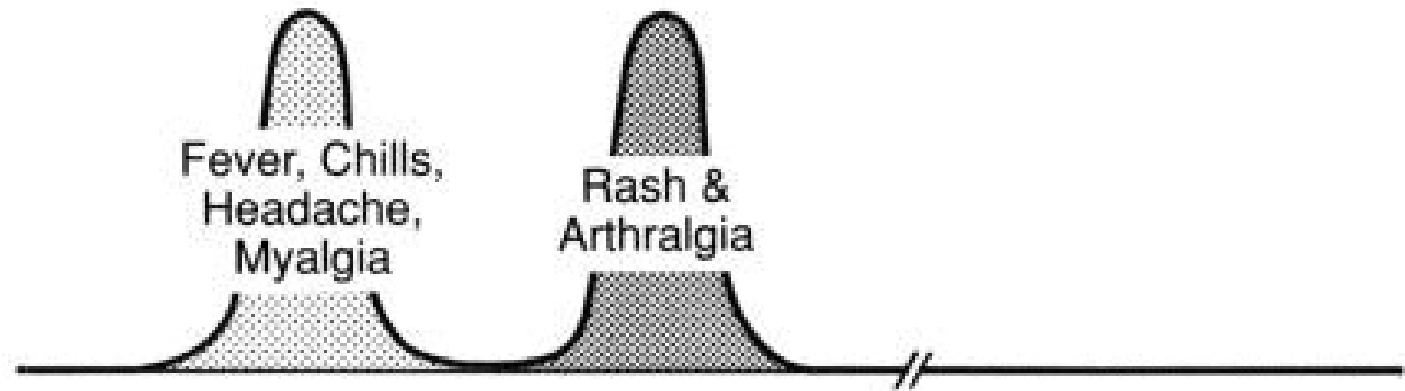
5^e ziekte (erythema infectiosum)

- Vaak geen klachten
- Rode vlekken
- Rode wangen
- Gevaarlijke voor zwangere
- Gevaarlijke voor patiënten met verhoogde erythrocyten turn-over
- Aplastische crises

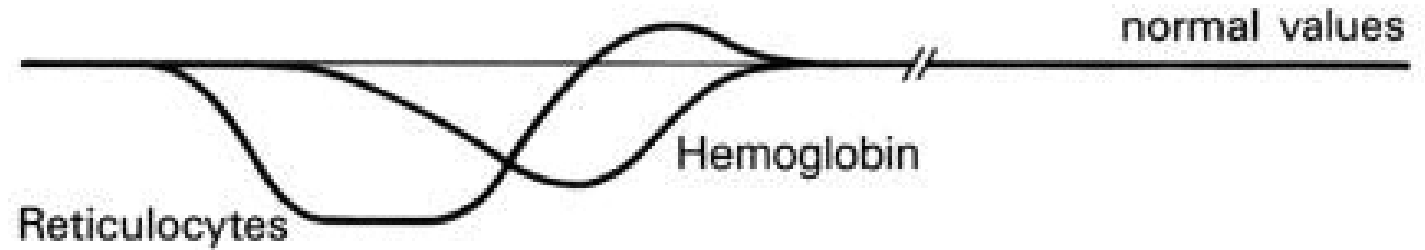




Clinical Features

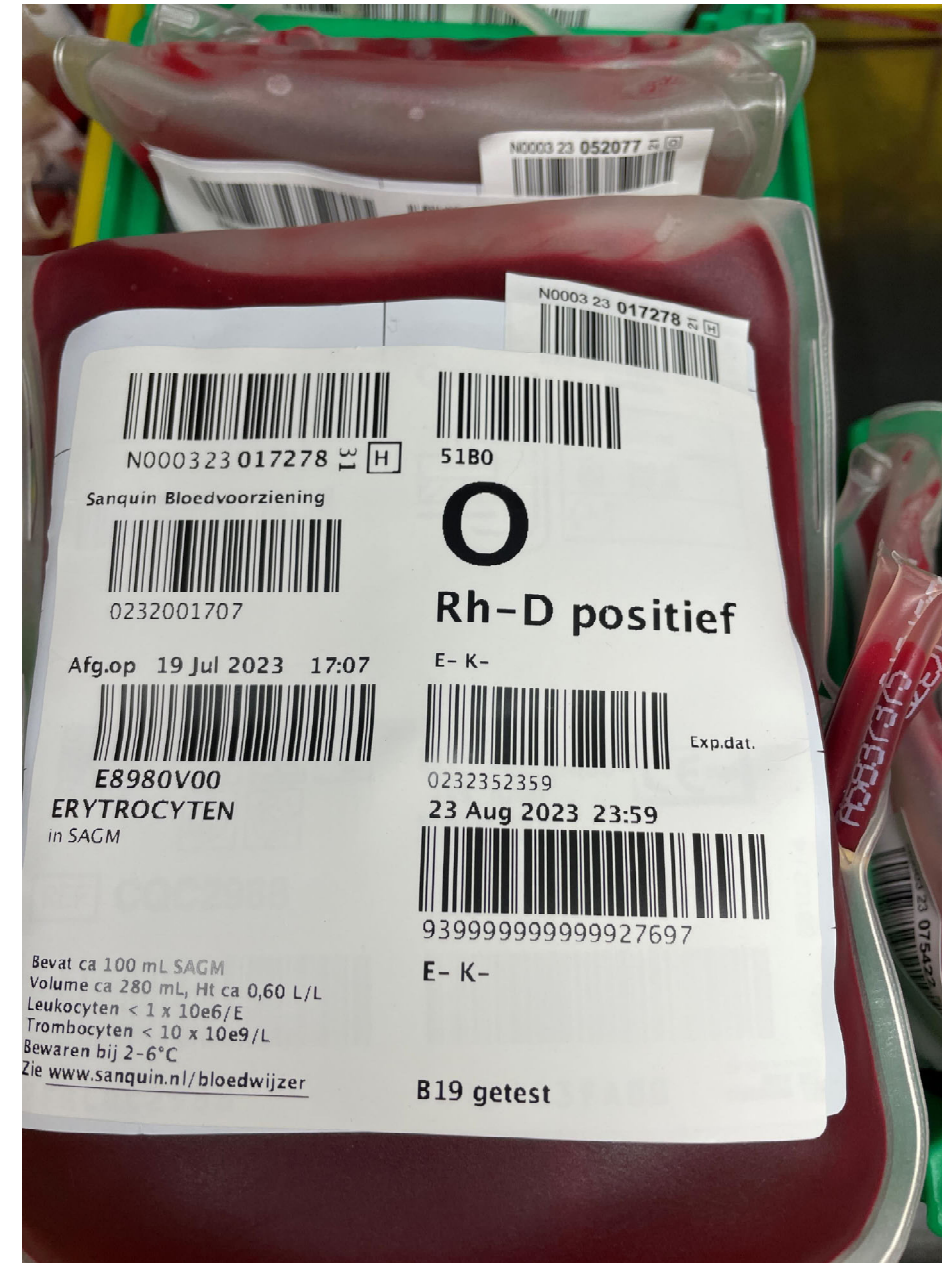


Hematological Changes



Parvo B19 veilig

- Ongeborene bij IUT
- Neonaat na IUT, 6 maanden, na a terme datum
- Prematuur (<32 weken en/of 1500 gram)
- Zwangeren (alleen tijdens zwangerschap)
- Hemolytische anemie EN parvo IgG negatief
- Cellulaire immuundeficientie EN parvo IgG negatief
- Ontvangers van een allogene stamceltransplantatie



Transfusie gerelateerde Parvo B19 infectie

- Seropositief? Beschermd als ontvanger, veilig als donor
- 4 per 100.000 transfusies bevatten (teveel) Parvo B19
 - Laag, mede door screening (niet doneren bij klachten)
- Supportive care, IVIG

Cold Agglutinin Disease (CAD)

- 180 patienten in NL

- Laaggradige clonale B-cel ziekte, meestal tot beenmerg beperkt

Kliniek

- 70% hemolyse
 - 20% hemolyse + acrocyanose
 - 10% acrocyanose (+/- gecompenseerde hemolyse)
- Cold Agglutinin **Syndrom** vs **Disease**: beide koude hemolyse, maar andere onderliggende ziekte
 - CAS: onderliggend auto-immuun ziekte, infectie, maligniteit
 - CAD: b-cel kloon in beenmerg + IgM (k) antistof tegen I + 'rule out' onderliggende ziekte

Behandeling CAD

- Keep warm!
- EPO
- Behandeling kloon: rituximab, R-bendamustine, of anders
- Sutimlimab

Sutimlimab

- Sinds augustus 2023
- Complement remmer, werkt alleen voor hemolyse, tijdelijk
- Allerlei voorwaarden: oa Hb <6.2 EN refractair op R-(benda) OF unfit

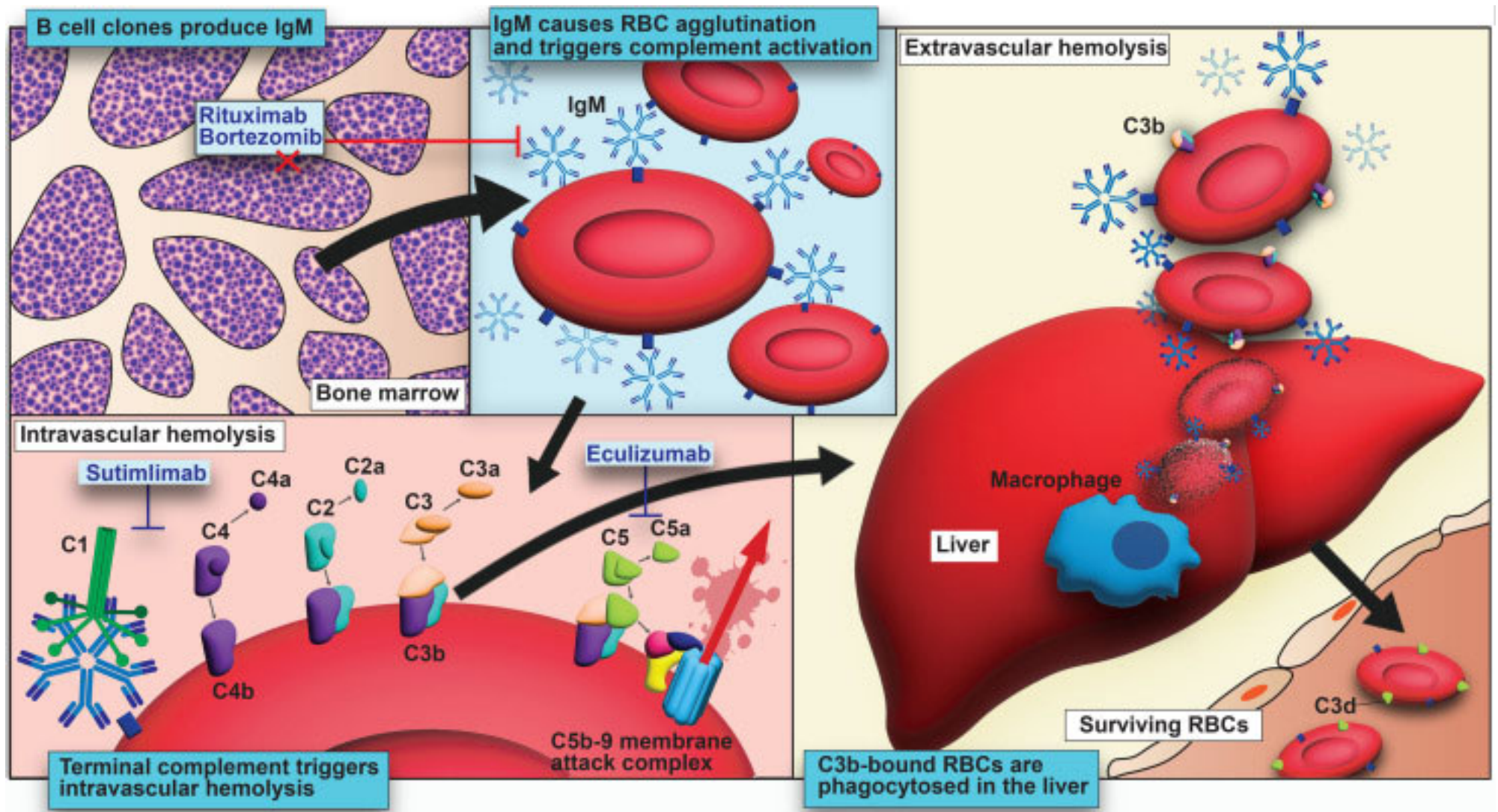
Proposal for Orphan Drug Access Protocol for Sutimlimab in the Netherlands

Version: 4.3 date: 23 June 2023

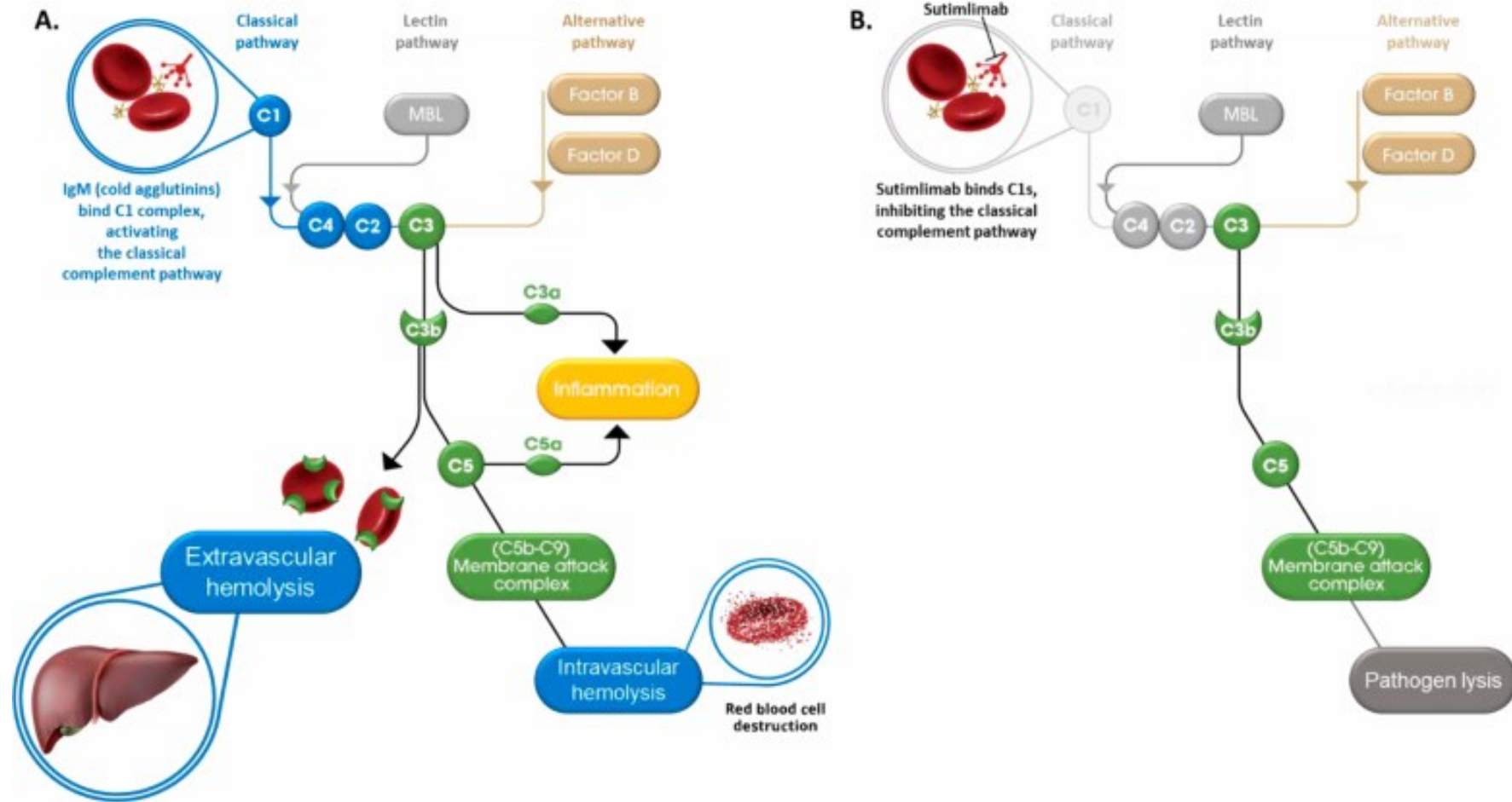
Discussie

- Cold Agglutinin Disease
- Transfusie gerelateerde Parvo B19 infectie
- Herorienteren bij onverwacht beloop
- Sutimlimab als nieuwe behandeloptie bij CAD (onder voorwaarden)





Supplemental Figure 1. Complement-mediated hemolysis in CAD (A) and sutimlimab mechanism of action (B)



C, complement; CAD, cold agglutinin disease; IgM, immunoglobulin M; MBL, mannan-binding lectin.