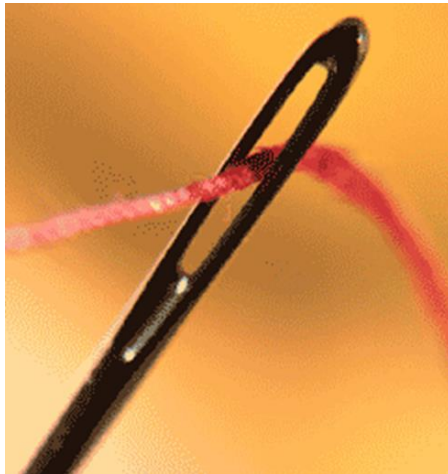


‘Door het oog van de naald’

**Transfusie bij patiënten met sikkelcelziekte:
Is allo-antistofvorming te voorkomen?**



Inhoud

- **Sikkelcelziekte**
 - Achtergrond
 - Bloedtransfusie

- **Alloimmunisatie**
 - Incidentie
 - Risico factoren
 - Preventie?

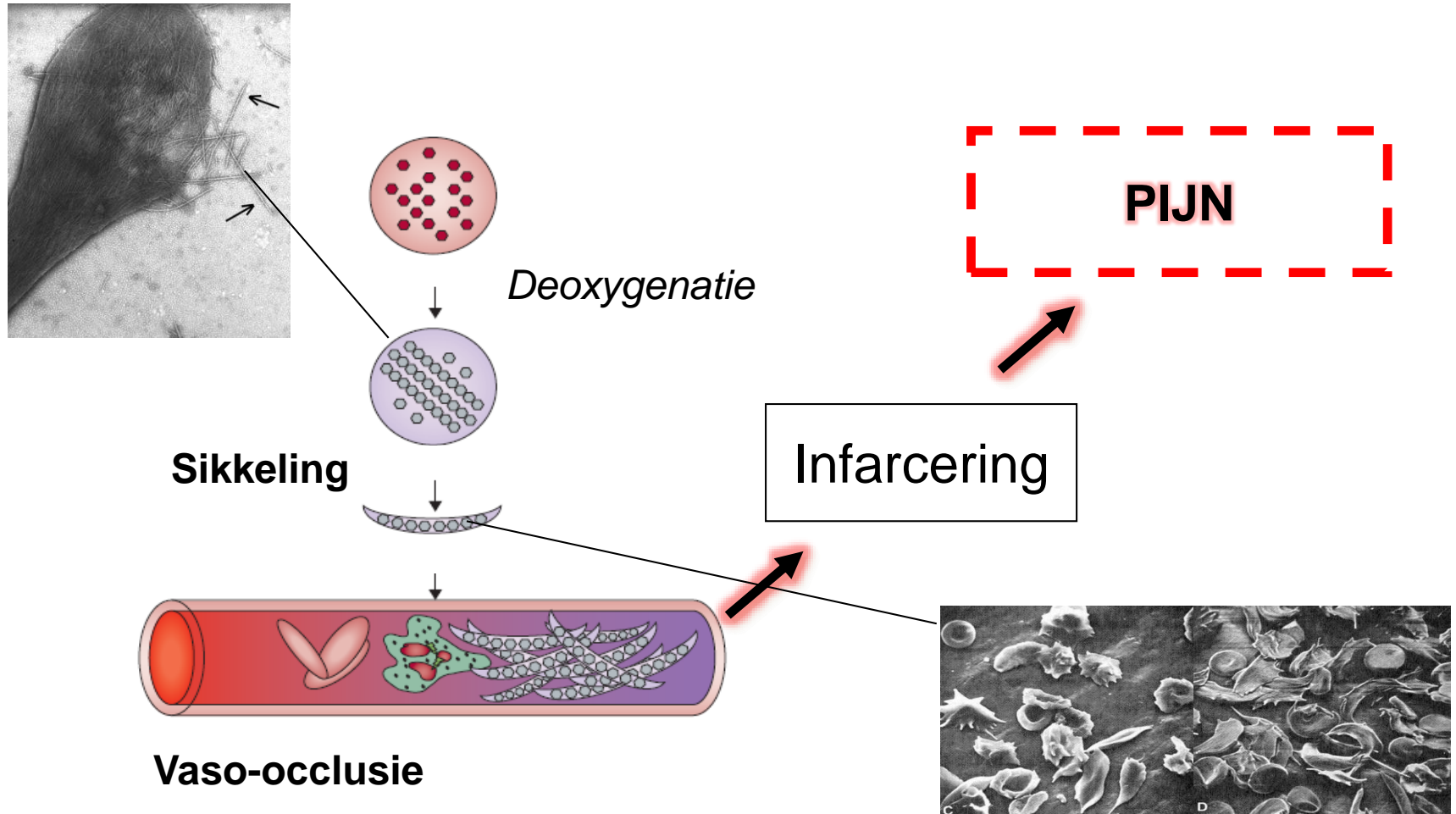


Sikkelcelziekte

- **Recessieve hemoglobinopathie**
 - Mutatie beta-globuline gen (HbA → HbS)
- **>300.000 neonaten per jaar**
 - Totaal ca. 1500 patiënten in NL
- **Sterk verminderde levensverwachting**



Van sikkeling tot klachten



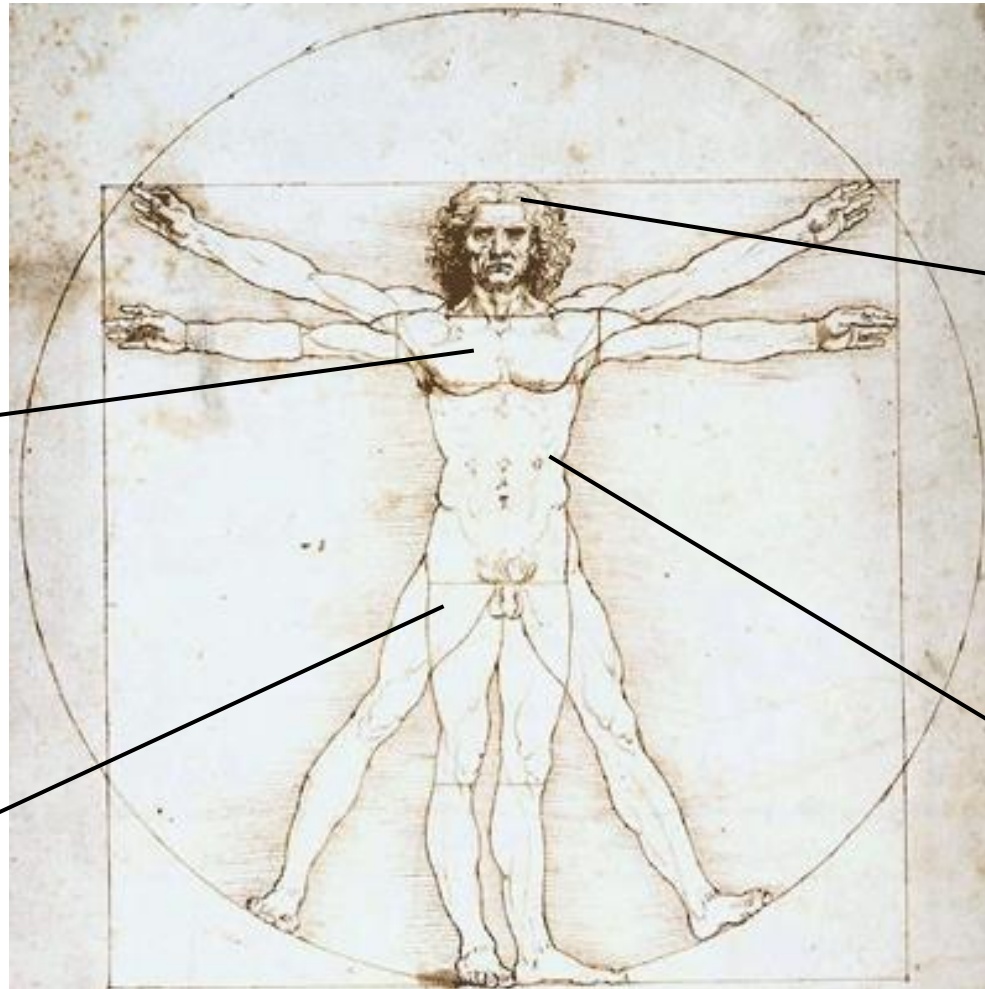


- **Pijnlijke, vaso-occlusieve crises**
- **Uren tot dagen**
- **Vaak i.v. pijnbehandeling nodig (opname)**

Chronische hemolytische anemie



Progressieve orgaan schade



**Acute Chest
Syndrome**

CVA

Osteonecrose

**Functionele
asplenie**

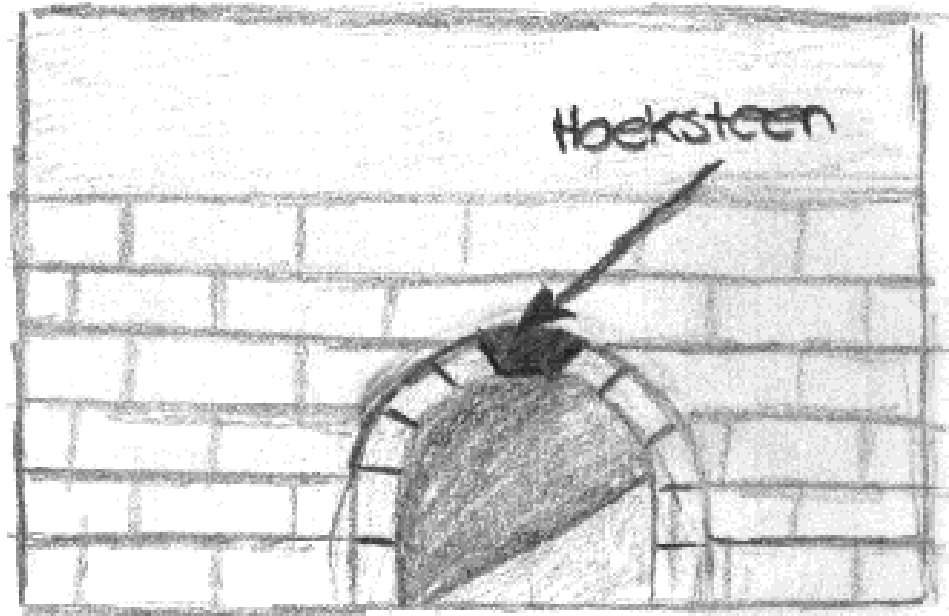


Vooruitgang....

- **Neonatale screening; vroege diagnose**
- **Antibiotica prophylaxe & vaccinaties**
- **Hydroxyurea**
- **Screening ter preventie cerebrale infarcering**
- **(Chronische) transfusie therapie**



Transfusie bij sikkelcelziekte



**Preventie én behandeling van
complicaties**

Transfusie indicaties

- **Acuut**

 - Acute Chest Syndrome

 - CVA

 - Anemie <3.5 of cardioresp. problemen



- **Electief**

 - Pre-operatief

- **Chronisch**

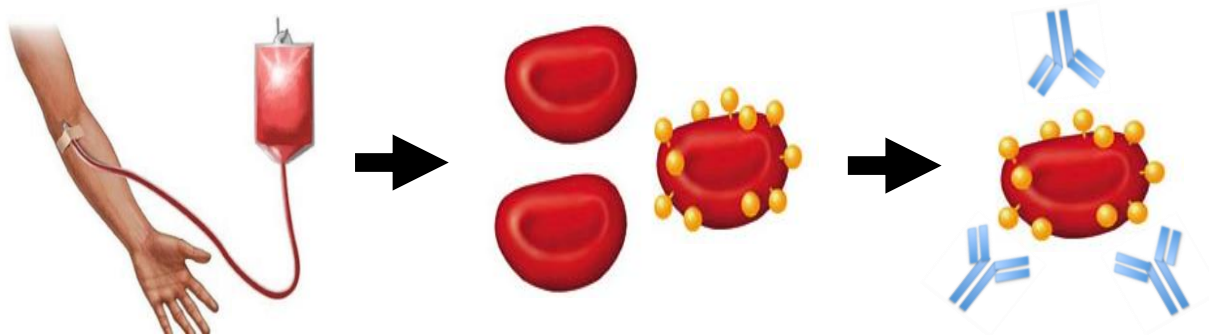
 - Preventie CVA

 - Recidiverende Acute Chest Syndrome





RBC allo-antistof vorming



Alloantistof vorming: Een gecompliceerd beloop

- **Risico transfusie reacties**
- **Steeds moeilijker matching donoren te vinden**
- **Beperkt therapeutische mogelijkheden**
- **Kosten!**



Incidentie allo-antistof vorming

- **Algemene populatie (Kaukasisch) 1 – 12 %**
- **Sikkelcel (Afrikaans) 18 – 65 %**
 - Cohort NL (AMC, Haga, Erasmus) 18%

**Sikkelcelziekte belangrijk model voor
onderzoek naar alloimmunisatie**

Ultieme doel

- **Identificatie hoog risico patiënten**



- **Gerichte preventie**





Vershil antigenen donor - ontvanger

	Kaukasisch	Afrikaans
D	85%	92%
C	68%	27%
E	29%	22%
c	80%	96%
e	98%	98%
K	9%	2%
Fy(a)	66%	10%
Fy(b)	83%	23%
Jk(a)	77%	92%
Jk(b)	74%	49%
S	52%	31%
s	89%	94%



Extended antigen matching

- Nederland

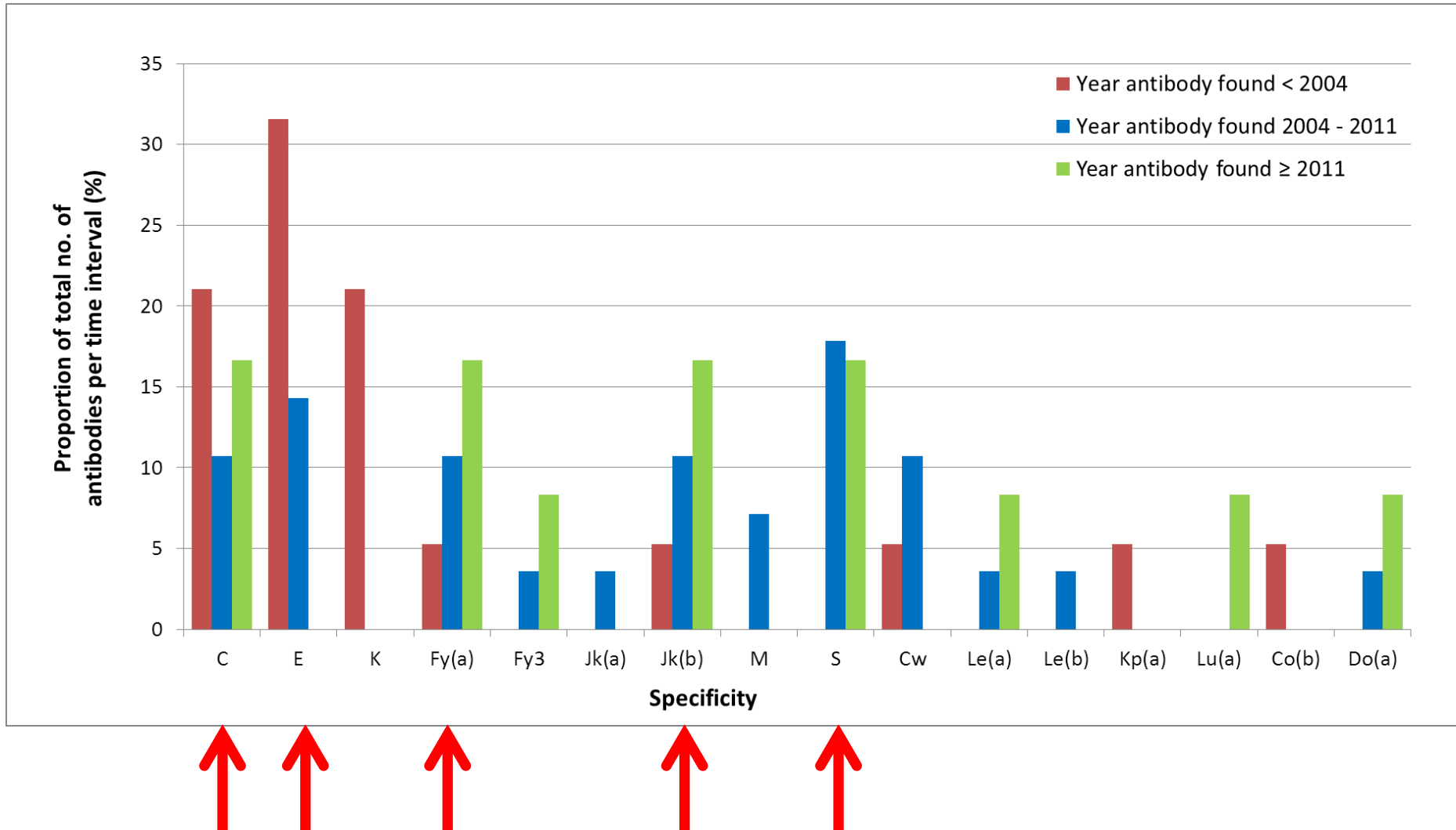
↓

CBO transfusie richtlijn sikkelcelziekte					
≤ 2003	ABO	RhD			
2004 - 10	ABO	RhD	RhCE	Kell	
≥ 2011	ABO	RhD	RhCE	Kell	Fy ^a (- Jk ^b - S - s)

- Internationaal geen consensus

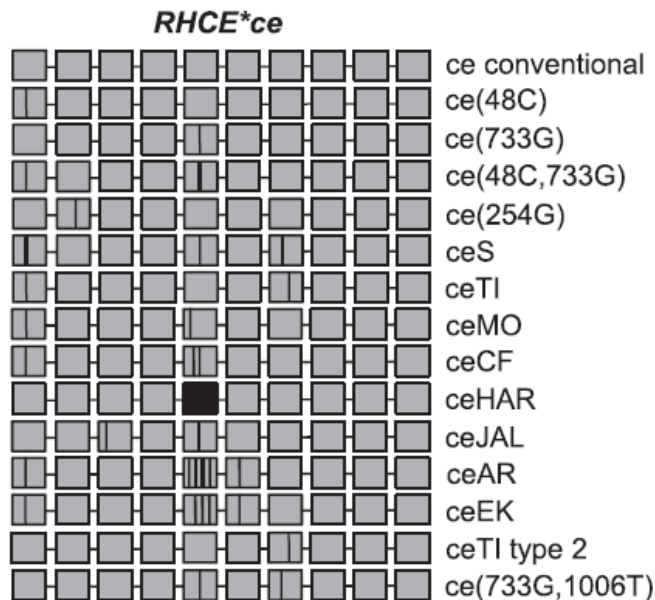
Effectief beleid?

Antistoffen door jaren heen

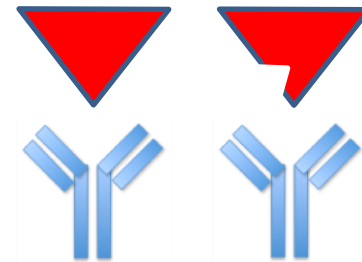


Variatie binnen RH gen

- **Grote genetische variatie binnen RH gen in Afrikaanse populatie**
 - Niet gedetecteerd met normale serologie



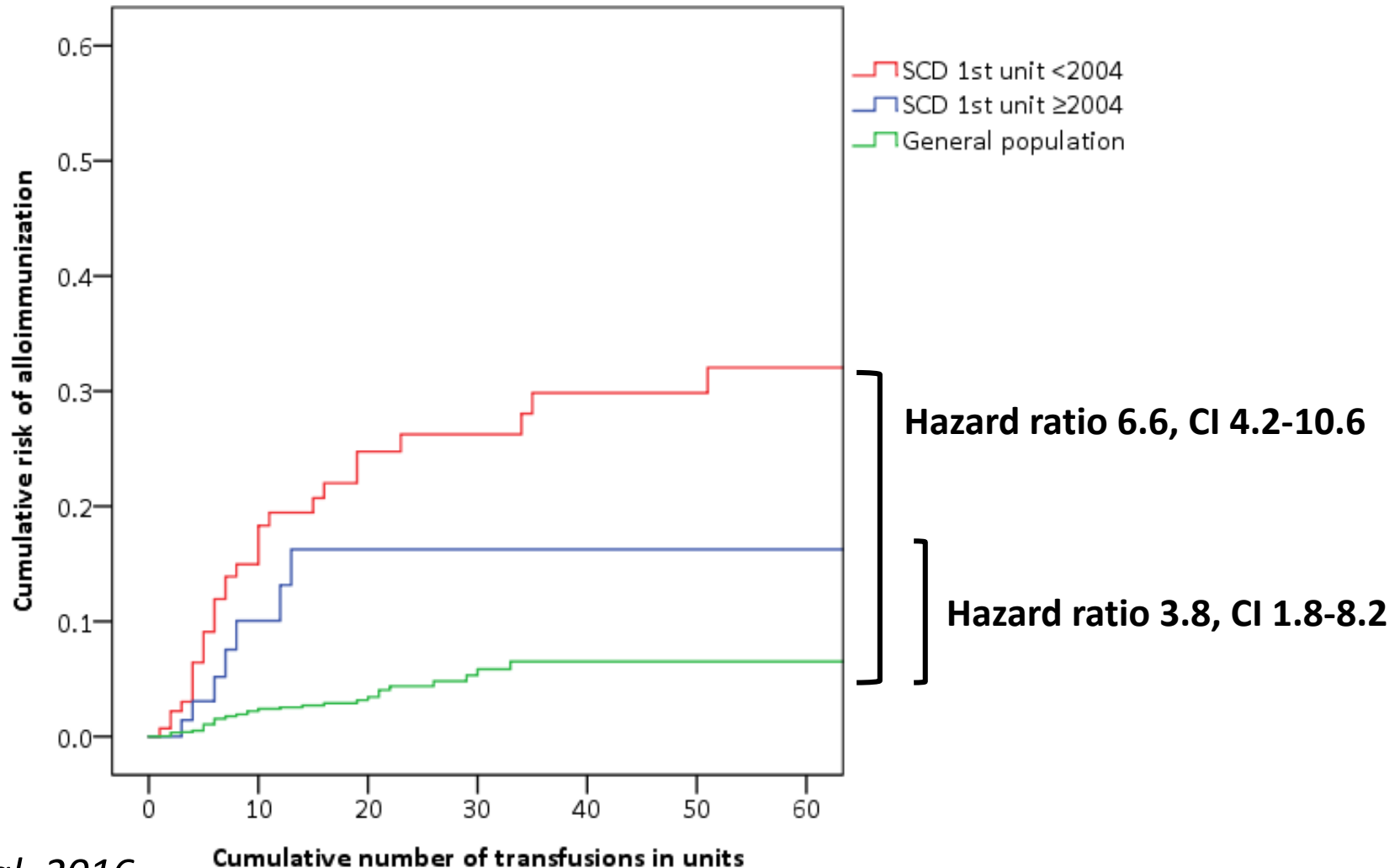
***RH antigen met
genetische variatie***



Serologie

=

Hoe meer transfusies....

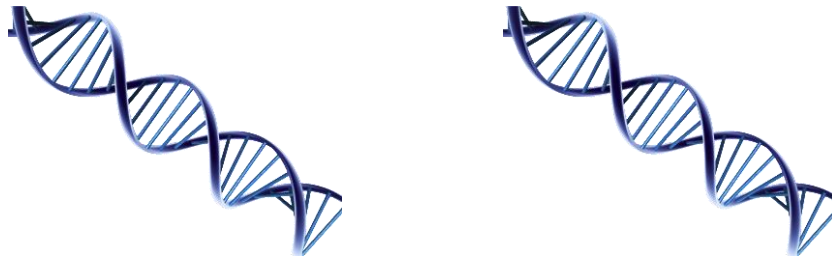


Sins et al. 2016

Zalpuri et al. 2012

Responders versus non-responders

- **Genetische predispositie**
 - Immunoregulatorie genen (TRIM21, CD81)
 - HLA-II genotype
 - FC-gamma receptor polymorfisme (2C NK-ORF)



Alarif et al. 1986

Noizat-Pirenne et al. 2006

Chiaroni et al. 2006

Hoppe et al. 2009

Picard et al. 2009

Tatari-Calderone et al. 2009

Tatari-Calderone et al. 2013

Meinderts & Sins et al. In preparation



Inflammatie ten tijde van transfusie

- **Muis modellen**
 - Bij inflammatoire prikkels meer allo-antistof vorming
- **Klinische studies**
 - Sikkelcelziekte
 - Inflammatoire events (crise, acute chest)
 - Acute versus chronische transfusies
 - Chronisch inflammatoire auto-immuun ziektes
 - Bescherming bij immunosuppressieve therapie?



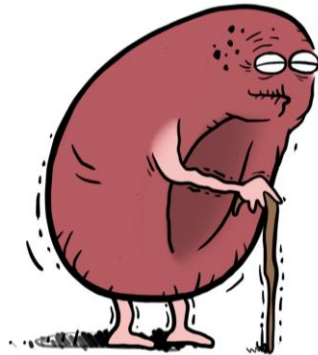
Leeftijd eerste transfusie

- **Oudere leeftijd ten tijde van eerste transfusie risico factor?**
 - Inductie immunotolerantie jonge leeftijd?
 - Functionele asplenie op latere leeftijd?



Donorbloed 'leeftijd'

- **Ouder bloed geeft mogelijk meer alloimmunisatie?**
 - Tegenstrijdige bevindingen tot op heden



Risico factoren allo-antistof vorming

- **Genetisch**
 - Antigeen verschillen, variatie binnen RH
 - Immunoregulatorie genen
- **Omgeving**
 - Inflammatie
 - Oudere leeftijd 1st transfusie?
- **Product**
 - ‘Leeftijd’ donorbloed?



Preventie?

Preventie allo-antistof vorming

- **Extended matching donor bloed**
 - Aanvullende RH genotypering?
 - Kosten en beschikbaarheid
 - Optimalisatie identificatie high responders
- **Terughoudend transfusie beleid**
- **Rol immunomodulatoire therapie?**



Nieuw PPOC project Sanquin

“The interplay between adaptive and innate immunity in alloantibody formation in SCD”

- **Onder leiding van**

- Karin Fijn van Draat
- Ellen van der Schoot
- Sacha Zeerleder



- **Doelen**

- A. Prospectief: Klinische en genetische risicofactoren
- B. Rol **adaptieve** immuniteit
- C. Rol **aangeboren** immuniteit

TAKE HOME

Transfusie beleid bij patiënten met sikkelcelziekte

Terughoudend en evidence-based!



j.w.sins@amc.nl