



# **Vademecum Therapeutische Aferese**

**(2020)**

Stichting Sanquin Bloedvoorziening  
Plesmanlaan 125  
1066 CX Amsterdam

## VOORWOORD

Het vademecum therapeutische aferese werd opgesteld door de Sanquin Aferese Werkgroep (SAWG).

De werkgroep bestond uit:

- Drs. F. Gonzalez Garcia, donorarts
- Drs. W. Hamstra, donorarts
- Dr. J-L Kerkhoffs, hematoloog/transfusiespecialist
- Drs. R. Kivit, transfusiearts
- Mw. Ing. M. Klijn Velderman
- Drs. F.H. Swaneveld, hematoloog/transfusiespecialist
- Dr. E. Rombout, internist/transfusiespecialist
- Dr. H. Vrielink, transfusiearts
- Drs. J. Wollersheim, transfusiearts

©Copyrights: Sanquin Aferese Werkgroep

Alle rechten voorbehouden.

Dit vademecum kan uitsluitend na voorafgaande toestemming van de Sanquin Aferese Werkgroep van Sanquin Bloedbank worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail aanvragen.

	Blz.
1. Inleiding	5
Telefoonnummers UTG Sanquin Bloedvoorziening	7
2. Proceduremogelijkheden Sanquin Bloedbank	8
Procedures uitgevoerd door Sanquin	8
3. Therapeutische plasmawissel - TPE	9
Indicaties TPE	13
Trombotische Trombocytopenische Purpura (TTP)	16
Hemolytisch Uremisch Syndroom (HUS)	17
Ziekte van Wegener	19
Goodpasture's syndroom	19
Focale segmentale glomerulosclerose	20
Niertransplantatie	21
Cryoglobulinemie	22
Hyperviscositeitssyndroom (ziektes van Kahler en Waldenström)	22
Inflammatoire demyeliniserende polyradiculoneuropathie	23
Myasthenia Gravis	24
Multiple Sclerose	25
Neuromyelitis Optica (NMO)	25
Pancreatitis op basis hypertriglyceridemie	25
Overigen	26
4. Therapeutische leukocytenreductie door middel van aferese	27
Hyperleukocytose met leukostase	28
5. Therapeutische erythrocytenreductie door middel van aferese	31
Polycytemia Vera	31
Hereditaire Hemochromatose	32
Secundaire erythrocytose	33
6. Therapeutische erythrocytenwissel door middel van aferese	34
Sikkelcelziekte	34
Preventie RhD immunisatie	36
7. Therapeutische trombocytenreductie door middel van aferese	37
Trombocytose	38
8. Therapeutische aferese bij kinderen	40
9. Bijwerkingen van therapeutische aferese	42
10. Aanvraag therapeutische aferese bij Sanquin	44
11. Referenties	46
12. Bijlage (Nomogram voor bepalen TBV kinderen)	47



## 1. INLEIDING

Met het begrip aferese (=verwijderen), wordt het proces aangeduid waarbij de bestanddelen van bloed van elkaar gescheiden worden met als doel één of meer componenten selectief te verwijderen. Er worden twee vormen van aferese onderscheiden: plasmaferese en cytaferese (cellulaire aferese). Afhankelijk van het soort bloedcel dat verzameld wordt, spreekt men over erythrocytaferese, leukocytaferese en trombocytaferese. Met therapeutische aferese (TA) worden de afereseprocedures bedoeld, die bij een patiënt worden verricht als onderdeel van een curatief of palliatief behandelingsplan. Voorbeelden daarvan zijn de TPE (therapeutic plasma exchange) procedures bij TTP en RBCx (red blood cell exchange) procedures bij sikkelcelcrise.

### Afereseprocedures door Sanquin Bloedbank

In 2018 en 2019 heeft het bijzonder afname team van Sanquin Bloedbank circa 2100 aferese procedures bij donors en patiënten uitgevoerd. Ruim 600 hiervan betreffen cellulaire aferese procedures welke verricht werden ter verkrijging van cellulaire producten in het kader van cellulaire therapieën. Dit zijn voornamelijk aferese procedures ter verkrijging van hematopoëtische progenitor cellen en T-cellen (CD34, respectievelijk CD3 positieve cellen) ten behoeve van de productie van CAR-T-cellen bij autologe en allogene donors.

Voor de verkrijging van CD34 positieve cellen, participeert Sanquin Bloedbank als “Apheresis Collection Facility” in de JACIE/FACT geaccrediteerde stamceltransplantatie ketens van de een tweetal Universitaire Medische Centra, een tweetal topklinische ziekenhuizen en een tweetal kinderklinieken. Conform de “Regeling hematopoëtische stamceltransplantatie 2012” vallende onder de “Wet op bijzondere medische verrichtingen” heeft het aferese team van Sanquin sinds vele jaren een JACIE accreditatie in alle 6 centra. Voor een gedeelte van deze klinieken worden door de afereseteams van Sanquin ook CD3 positieve cellen afgenomen in het kader van de reguliere behandeling met CAR-T-cellen. Daarnaast worden in opdracht van ziekenhuizen en farmaceutische instellingen meerdere aferese procedures ter verkrijging van CD3 positieve cellen verricht in het kader van klinische trials en/of preklinisch onderzoek.

Naast de 600 cellulaire collecties, voerde Sanquin 350 cellulaire reducties en 1200 rode bloedcel- en plasmawisselingen uit.

### Therapeutische aferese procedures door Sanquin Bloedbank

De in de versie 2019 van dit vademecum genoemde indicatiegebieden voor de verschillende therapeutische afereses zijn gebaseerd op in de literatuur gepubliceerde gegevens en deels op ervaringen van Sanquin. Daarbij worden als regel de richtlijnen zoals die zijn vastgesteld door de ASFA gehanteerd [Padmanabhan 2019]. Voor nadere uitwerking van ziektebeelden, achtergronden en referenties voor de uitvoering van TA, wordt verwezen naar deze zeer regelmatig ge-update ASFA richtlijn en relevante literatuur:

Anand Padmanabhan, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice— Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eight Special Issue. *Journal of Clinical Apheresis* 2019;34:171–354.

Therapeutische aferese (TA) is bij elk indicatiegebied gecategoriseerd m.b.t. het aandeel in de behandeling. De indeling is als volgt:

- Categorie I Aferese is geaccepteerd als standalone 1<sup>e</sup> lijnsbehandeling of als waardevolle aanvullende behandeling.
- Categorie II Therapeutische Aferese is geaccepteerd als standalone 2<sup>e</sup> lijnsbehandeling of ondersteunend en aanvullend aan andere therapieën.
- Categorie III Optimale rol van aferese in de behandeling is (nog) niet bewezen. Per casus beoordelen.
- Categorie IV Publicaties tonen aan of suggereren ineffectiviteit of schadelijkheid van TA. Uitvoering alleen in door een Medische Ethische Commissie goedgekeurd studieverband.

Dit vademecum bevat het Sanquin beleid bij therapeutische aferese procedures. Therapeutische aferese procedures worden door de bijzondere afname teams (BAT) van Sanquin Bloedbank verricht op indicatie van de behandelend arts in overleg met de arts van de Unit transfusiegeneskunde (UTG) van Sanquin Bloedbank. Indien de aferese procedure in het ziekenhuis wordt verricht, valt de medische verantwoordelijkheid voor de patiënt tijdens de aferese procedure onder de behandelend arts. Voor de artsen werkzaam bij Sanquin gelden de medisch inhoudelijke hoofdstukken van dit vademecum als handvat voor het medisch beleid van Sanquin, met name indien de verrichting in de bloedbank wordt uitgevoerd. De richtlijn Best Practice voor Artsen werkzaam bij Sanquin Bloedbank is daarbij eveneens van toepassing. Indien op verzoek van de behandelend arts van de in dit vademecum en in de ASFA richtlijn [Padmanabhan 2019] beschreven indicatiegebieden wordt afgeweken, wordt dit met redenen omkleed in het dossier vastgelegd. Het vademecum beoogt tevens informatie aan derden te verstrekken over de door Sanquin Bloedbank aanbevolen indicaties voor therapeutische aferese procedures en over de dienstverlening door een bijzonder afnameteam (BAT) van Sanquin Bloedbank.

De procedurebeschrijvingen, de bepalingen in de behandelovereenkomst met het ziekenhuis en de Sanquin formulieren zijn voorwaarden voor de dienstverlening door Sanquin Bloedbank.

Op verzoek van de behandelend medisch specialist kan een team van de Sanquin Bloedbank een therapeutische aferese uitvoeren bij patiënten. De UTG-arts met kennis van aferese is voor overleg over een therapeutische aferese-aanvraag 24 uur x 7 dagen bereikbaar.

In het vademecum wordt verwezen naar een contract (behandelovereenkomst) voor de dienstverlening dat met het ziekenhuis moet worden afgesloten. Therapeutische aferese kan worden verricht door medewerkers van Sanquin in het ziekenhuis met apparatuur van Sanquin, en indien de klinische situatie van de patiënt dit toestaat kan de therapeutische aferese in overleg en onder voorwaarden plaatsvinden in de bloedbank. Voor elk van beide opties (in het ziekenhuis of in de bloedbank) is in een contract voorzien.

Voor meer informatie kan contact worden opgenomen met de voor aferese verantwoordelijke arts van de UTG van de regionale Sanquin Bloedbank of buiten kantooruren met de dienstdoende UTG-arts.

#### Telefoonnummers UTG Sanquin Bloedvoorziening

Regio	24-uur per dag
Noordoost	020 – 5123050
Noordwest	020 – 5123010
Zuidoost	020 – 5123014
Zuidwest	020 – 5123013

#### Het Bijzondere Afname Team

Het Bijzondere Afname Team (BAT) is opgeleid en gekwalificeerd om zowel de therapeutische aferese procedures bij de verschillende ziektebeelden als cellulaire afnames voor de collectie van specifieke type cellen uit te voeren. Daartoe beschikt het team over verschillende types speciaal voor dit doel geschikte apparaten die gebaseerd zijn op centrifugaal technieken.

Het team bestaat uit een 30-tal medewerkers die zijn ingedeeld in over het land verspreide teams zodat landelijk alle gevraagde werkzaamheden (ook buiten kantooruren) uitgevoerd kunnen worden. Na acceptatie van de aanvraag door de UTG arts, wordt in overleg met de Sanquin-arts en de behandelend arts de afereseprocedure uitgevoerd.

Indien nodig draagt Sanquin zorg voor vervoer van de afereseapparaten van en naar het ziekenhuis. Het team werkt volgens gedocumenteerde werkprocedures (SOP's). Voor de aferese benodigde materialen zoals diverse afnamesets en voor de antistolling gebruikte citraatoplossingen hebben de medewerkers bij zich. In verband met de farmaco- en hemovigilantie dienen de mogelijk tijdens de procedure benodigde vloeistoffen (erythrocytenconcentraten, plasma, albumine, NaCl 0,9%, enz) door het ziekenhuis te worden geleverd.

Amsterdam, januari 2020

Dr. Hans Vrieling, donorarts KNMG, transfusiearts, aferesearts

Portefeuillehouder Aferese Unit Transfusiegeneskunde Sanquin Bloedbank

Email [h.vrieling@sanquin.nl](mailto:h.vrieling@sanquin.nl)

Website [www.sanquin.org](http://www.sanquin.org)

## 2. PROCEDUREMOGELIJKHEDEN SANQUIN BLOEDBANK

De afereseteams van Sanquin Bloedbank zijn geschoold in het verrichten van afereseprocedures ter verkrijging van bloedcomponenten van donors en patiënten, en daarnaast therapeutische afereseprocedures bij patiënten. Deze afereseprocedures kunnen plaats vinden op de door het land verspreide Sanquin afnamelocaties, maar ook in de verschillende klinieken (nationaal, maar ook in naburige landen). Hiertoe beschikt Sanquin over meerdere over het land verspreide afnamelocaties en mobiele teams. Alle afnamelocaties en mobiele afereseteams hebben de beschikking over gevalideerde, conform de voorschriften van de industrie onderhouden up-to-date afereseapparatuur. Alle afereseprocedures vinden plaats onder GMP/GPG condities.

### **Procedures uitgevoerd door Sanquin**

Collectie van bloedcomponenten (al dan niet in combinatie met elkaar) door middel van aferesetechnieken:

- Plasma
- Trombocyten
- Leukocyten
  - o Mononucleaire cellen
    - Lymfocyten
    - CD34 positieve cellen
    - Monocyten
  - o Granulocyten
- Erythrocyten

Therapeutische afereseprocedures:

- Wisselprocedures
  - o Plasma
  - o Erythrocyten
- Reductieprocedures
  - o Trombocyten
  - o Leukocyten
  - o Erythrocyten



### 3. THERAPEUTISCHE PLASMAWISSEL - TPE

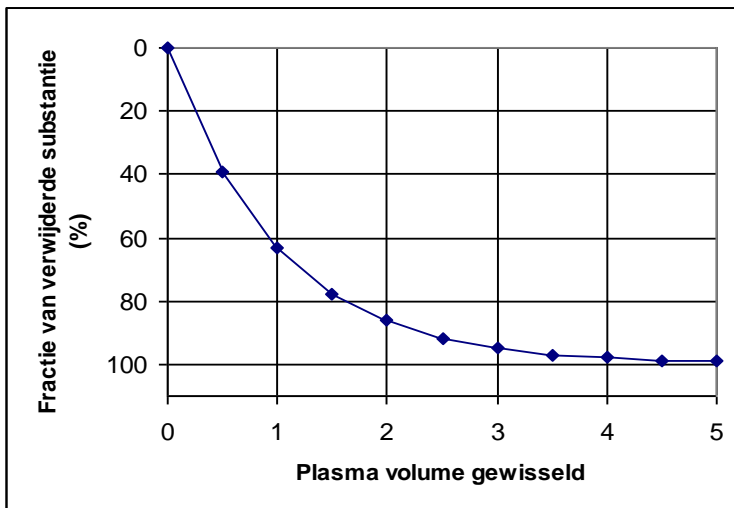
Een plasmawissel (Therapeutische Plasma Exchange of TPE) is de procedure met als doel om plasma of (de ziekmakende) elementen daarin te verwijderen bij patiënten, waarbij een plasma- vervangingsmiddel zoals Albumine 4%, NaCl 0,9%, plasma van donors (Omniplasma®), of een andere vloeistof wordt toegediend. Een plasmawissel procedure duurt gemiddeld 120 - 150 minuten.

Voor de afscheiding van plasma kan naast een centrifugatietechniek ook gebruik worden gemaakt van filters met variabele poriegrootte. Al naar gelang de afmeting van het te verwijderen eiwit (IgG of IgM of UL-vWF) kan dialyseapparatuur worden uitgerust met een specifiek filter. Een plasmawissel via filtratietechniek wordt uitgevoerd door daartoe geoutilleerde ziekenhuizen, maar niet door Sanquin Bloedbank.

Een therapeutische plasmawissel kan als behandeling overwogen worden indien:

- In het plasma een eiwit aanwezig is dat orgaanschade veroorzaakt, en;
- Het eiwit zich in aanzienlijke mate intravasculair bevindt (het verwijderen van het zich voornamelijk intravasculair bevindende IgM en/of fibrinogeen is completer dan verwijdering van IgG dat een grote extravasculaire distributie heeft), en/of;
- Het eiwit niet met andere methoden effectiever kan worden verwijderd, en/of;
- De aanmaak van dit eiwit niet snel of effectief genoeg kan worden verminderd, en/of;
- Suppletie van ontbrekende eiwitten (bijvoorbeeld ADAMTS-13) met grote volumina plasma noodzakelijk is.
- Een toxine / geneesmiddel (per abuis) in toxische dosis is toegediend.

Figuur 1: Klaring van te verwijderen eiwitten uitgaande van een één compartiment model



De klaring van te verwijderen eiwitten door middel van een plasmawissel is tevens afhankelijk van de hoeveelheid verwijderd plasma. In figuur 1 wordt theoretisch weergegeven hoeveel procent van een eiwit wordt verwijderd bij een specifiek aantal maal wisselen van een plasmavolume. In het algemeen wordt 1 tot 1.5 keer het berekende plasmavolume tijdens een procedure gewisseld. Een

plasmawissel van 1,3 maal het totale plasmavolume verwijderd ongeveer 75% van het intravasculaire eiwit.

Het plasmavolume van een persoon is afhankelijk van het totale bloedvolume en het hematocriet van de betrokkene. Het totale bloedvolume van een mens bedraagt voor de meeste volwassenen tussen 5,5 en 7,5% van het lichaamsgewicht.

Om een te verwijderen plasmavolume te kunnen berekenen, moet het totale bloedvolume (TBV) van de persoon berekend worden. Het TBV wordt berekend op basis van geslacht, lengte en gewicht, bijvoorbeeld met behulp van de formule van Nadler [Pearson 1995]. Deze formule wordt ook gebruikt door de afereeseapparatuur.

Als vuistregel kan bij volwassenen een TBV van 70 mL/kg bij mannen en 65 mL/kg bij vrouwen genomen worden (Indien obees, 60 mL/kg, respectievelijk 55 mL/kg).

Formule van Nadler voor de berekening van TBV

Formule
<u>Man</u> $TBV \text{ (in L)} = (0.3669 * \text{Lengte}^3) + (0.03219 * \text{Gewicht}) + 0.6041$
<u>Vrouw</u> $TBV \text{ (in L)} = (0.3561 * \text{Lengte}^3) + (0.03308 * \text{Gewicht}) + 0.1833$ (Lengte in meters; Lichaamsgewicht in kilogrammen)

Vuistregel voor bepalen TBV

	In het algemeen	Obees
Mannen	70 mL/kg	60 mL/kg
Vrouwen	65 mL/kg	55 mL/kg

Ook kan bij volwassenen rekening gehouden worden met de Body Mass Index (BMI = gewicht gedeeld door de lengte in het kwadraat ( $G/L^2$ ) en het hematocriet (Ht). Met behulp van de BMI wordt een indeling in gewichtsklasse gemaakt, waarbij ondergewicht gedefinieerd wordt als BMI < 18,5, normaal gewicht als BMI 18,5-24,9, overgewicht als BMI 25-29,9, obesitas als BMI 30-39,9 en extreme obesitas als BMI > 40. Normaliter wordt in deze rekenwijze van het bloedvolume aangehouden:

- 80 mL/kg bij een BMI < 18,5 (ondergewicht);
- 70 mL/kg bij een BMI van 18,5-24,9 (normaal gewicht);
- 65 mL/kg bij een BMI van 25-29,9 (overgewicht);
- 55 mL/kg bij een BMI van 30-39,9 (obesitas).

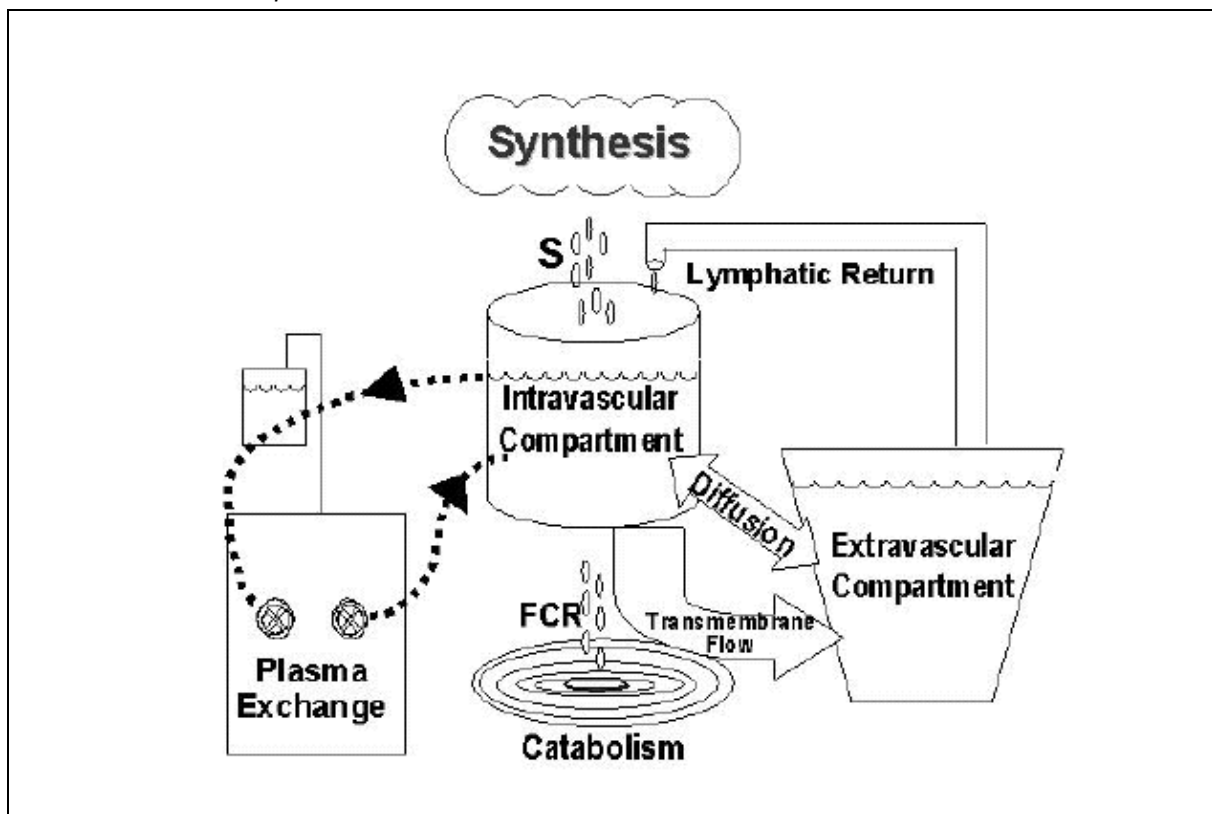
Het plasmavolume wordt berekend door het bloedvolume te vermenigvuldigen met (1- Ht).

### Plasmavervangende vloeistoffen

Tijdens een TPE wordt een groot volume plasma (meestal 2-4 liter) afgenomen en vervangen door plasma en/of plasmasubstituten. Omdat geen van de plasmasubstituten de karakteristieken van humaan plasma heeft, kunnen deze vloeistoffen het afgenomen plasma niet volledig vervangen. Vanwege de mogelijke bijwerkingen wordt plasma (Omniplasma®) tijdens een TPE alleen gebruikt om het verlies aan met name fibrinogeen te compenseren of als substituuat van het ADAMTS-13 eiwit bij TTP patiënten.

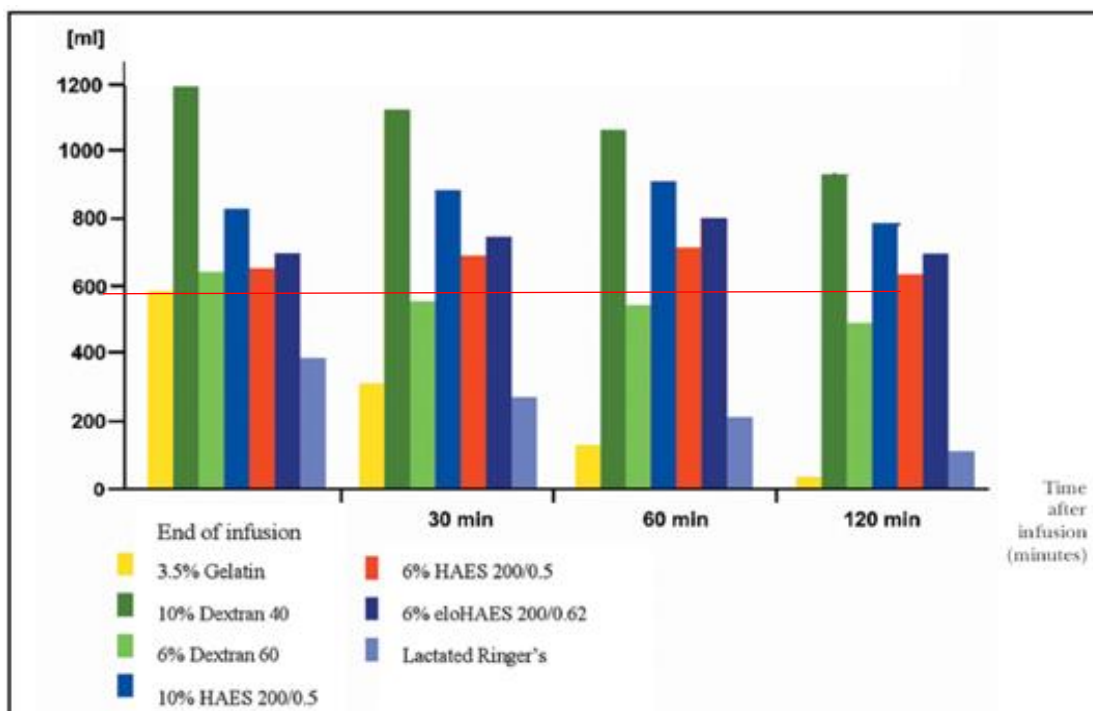
Als vervangende vloeistoffen wordt meestal gekozen tussen colloïde en/of kristalloïde oplossingen. Hierbij moet de distributie van de colloïde en/of kristalloïde vloeistof tussen de intravasculaire en extravasculaire compartimenten (zie figuur 2) en de snelheid waarmee de vloeistof een evenwicht tussen de compartimenten bereikt, worden overdacht (zie ook figuur 3 en tabel 1). Bij frequente TPE-procedures moet ook aandacht gegeven worden aan de stollingsstatus van de patiënt wanneer andere wisselvloeistoffen dan plasma tijdens de procedure worden gebruikt.

**Figuur 2** Interactie model voor intravasculaire en extravasculaire compartimenten en het effect van een plasmawissel.



A model for the interaction between intravascular and extravascular compartments and the effects of plasma exchange. A soluble substance enters the body through the intravascular compartment at the synthetic rate  $SR$ , and is catabolically removed from the body from the intravascular compartment at its fractional catabolic rate ( $FCR$ ). Movement from the intravascular to the extravascular compartment takes place primarily by diffusion while a smaller component of transmembrane flow occurs by other mechanisms. Soluble substances return from the extravascular compartment back to the intravascular compartment mainly through the lymphatic system, although a small amount of back-diffusion takes place. Plasma exchange directly removes soluble substances only from the intravascular compartment.  $SR$ ,  $FCR$ , and intracompartiment movement of each solute are balanced and thus in a steady state so proceed much more slowly than the actual removal of plasma from the intravascular compartment by plasma exchange. Therefore, for the purpose of therapeutic plasma exchange, the intravascular compartment is considered to be an isolated system that can be depleted of its soluble contents by the exchange of plasma for a replacement fluid. [McLeod 2010; hoofdstuk 14].

Figuur 3 Wisselvloeistof en volume effecten



Effect van infusie van 500 mL van diverse vloeistoffen op het intravasale volume na afloop van de infusie, en na 30, 60 en 120 minuten. [Van Zundert 2006].

Tabel 1 Wisselvloeistoffen en volume effecten

		Initiële volumeeffecten (%)	Duur (uren)
<b>Crystalloïden</b>	<b>NaCl 0.9%</b>	<b>20%</b>	<b>0-1</b>
<b>Colloïden</b>	<b>HES 130 6%</b>	<b>100%</b>	<b>3-6</b>
	<b>HES 200 6%</b>	<b>100%</b>	<b>3-4</b>
	<b>HES 200 10%</b>	<b>145%</b>	<b>3-4</b>
	<b>Gelofusin®</b>	<b>70-80%</b>	<b>2-3</b>
	<b>Geloplasma®</b>	<b>60-80%</b>	<b>2-3</b>
	<b>Haemacel®</b>	<b>70%</b>	<b>2-3</b>
	<b>Dextran 5%</b>	<b>100%</b>	<b>2-4</b>
	<b>Dextran 10%</b>	<b>200%</b>	<b>2-4</b>
	<b>Dextran 6%</b>	<b>120%</b>	<b>6-8</b>
	<b>Albumine 20%</b>	<b>300%</b>	<b>2-8</b>

In deze tabel is het volume effect en de duur van intraveneuze infusie van diverse vloeistoffen weergegeven [naar: Van Zundert 2006].

Voorbeelden van plasma vervangende vloeistoffen zijn:

- Albumine Albumine is een gepasteuriseerde oplossing van humaan albumine door middel van fractionering verkregen uit humaan plasma. Vergeleken met normaal plasma is de 4% albumine oplossing iso-oncotisch.
- Dextranen Dextranen zijn polymeren van D-glucose. Dextranen worden vanuit sacharose gesynthetiseerd door specifieke bacteriën: *Leuconostoc mesenteroides* en *Streptococcus mutans*. Dextranen zijn deels gehydroxyleerd tot ketens met een gemiddelde molecuulmassa van 40.000 D (iso-oncotisch) of 70.000 D (hyper-oncotisch). NB Deze producten hebben een relatief sterke invloed op de stolling van de patiënt. Verlenging van de APTT is mogelijk.
- Gelatines Gelatines worden geproduceerd vanuit runder collagenen en zijn iso-oncotisch.

Indien plasmavervangende vloeistoffen tijdens een procedure nodig worden geacht, worden door Sanquin bij voorkeur albumine 4% oplossingen en Omniplasma® geadviseerd.

Bij volledige wissels met plasmavervangende middelen dient men rekening te houden met stollingsfactoren en andere eiwitten. In de laatste fase van een TPE procedure kunnen daartoe twee of drie eenheden Omniplasma® worden toedienen.

### **Indicaties TPE**

Er worden een aanzienlijk aantal indicaties voor TPE in de literatuur genoemd. Slechts een beperkt aantal min of meer regelmatige voorkomende indicaties worden in dit vademecum besproken. Voor een uitgebreid overzicht wordt verwezen naar de meest recente ASFA publicatie [anno 2019: Padmanabhan 2019].

Veelal worden TPE's aangevraagd via specifieke medische specialisten. Indicaties voor TPE kunnen komen vanuit de gastro-enterologie, hematologie, nefrologie, neurologie, en anderen.

### **Veel voorkomende indicaties voor TPE**

*Combinatie van hematologie, neurologie en nefrologie*

- Thrombotische microangiopathie (HUS/TTP etc)

### *Nefrologische indicaties*

- Granulomatose met PolyAngiitis / ANCA geassocieerde vasculitis (GPA; Ziekte van Wegener)
- Anti-glomerulaire basaalmembraan (GBM) nefritis (Syndroom van Goodpasture)
- Focale segmentale glomerulosclerose
- ABO incompatibele niertransplantatie

### *Autoimmuun / reumatische ziektebeelden*

- Cryoglobulinemie

### *Hematologische ziektebeelden*

- Hyperviscositeitssyndroom

### *Neurologische ziektebeelden*

- CIDP, AIDP (Guillain-Barré)
- Myasthenia gravis
- Multiple sclerose
- Neuritis Myelitis Optica

### Beoordeling klinische effectiviteit

Afhankelijk van het onderliggende ziektebeeld kunnen de positieve effecten van TPE onmiddellijk (bijvoorbeeld bij hyperviscositeit), binnen 1 week (bijvoorbeeld bij myasthene crise) of pas na weken/maanden (bijvoorbeeld bij CIDP) optreden. In een aantal gevallen kunnen biochemische parameters worden gebruikt ter evaluatie van het effect van de plasmawissel, zoals de titer van glomerulaire basaal membraan antistoffen (anti-GBM) bij het syndroom van Goodpasture.

Het uitvoeren van een TPE dient onderdeel uit te maken van een medicamenteus behandelplan.

### Relatieve contraïndicaties voor plasmawissel

- a) Hb < 5,0 mmol/L

Indien het Hb onder 5,0 mmol/L ligt kan, afhankelijk van de klinische conditie van de patiënt, de aanvragende arts geadviseerd worden een erythrocytentransfusie voorafgaand aan, tijdens of na de plasmaferese procedure (als plasma vervangende vloeistof) toe te dienen. OPGELET: hyperviscositeit kan ontstaan bij transfusie van eenheden erythrocytenconcentraat gevolgd door plasmaferese. Bij gebruik van een discontinu aferesesysteem met centrifugaaltechniek zoals de MCS+ van Haemonetics kan bij patiënten met een laag Hb / Ht het ECV te groot worden. Met de keuze van de grootte van de centrifugekamer (125 i.p.v. 225 mL) dient hiermee rekening gehouden te worden.

- b) Trombocyten < 30 x10<sup>9</sup>/L (m.u.v. TTP)

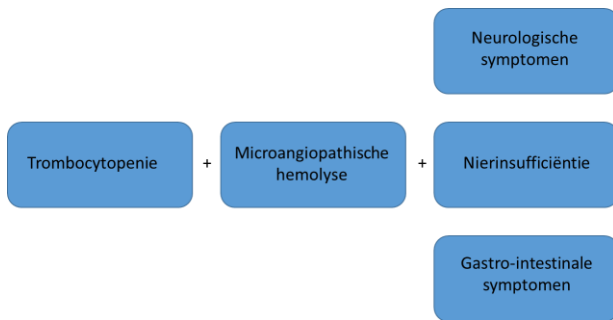
Indien het trombocytenaantal < 30 x10<sup>9</sup>/L is, wordt geadviseerd, indien een trombocytentransfusie niet gecontraïndiceerd is, deze toe te dienen alvorens de procedure te starten (m.u.v. trombotische trombocytopenische purpura (TTP)).

### **Bespreking indicaties TPE**

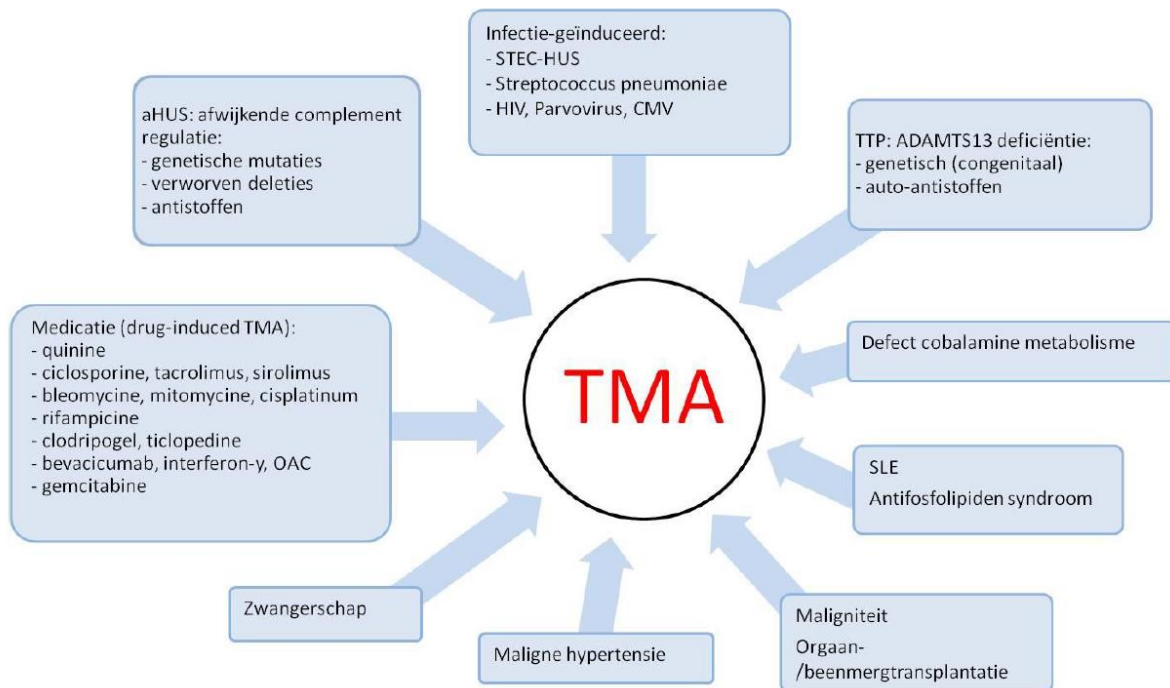
#### Trombotische microangiopathie

Trombotische microangiopathie, afgekort als TMA, is een verzamelnaam voor diverse ziektebeelden. Alle vormen van trombotische microangiopathie hebben overlappende symptomatologie die optreedt door obstructie van de microcirculatie met aggregaten van trombocyten en fibrinedraden. Hierdoor treedt mechanische intravasculaire hemolyse op en worden plaatjes verbruikt. Door de aggregaten van trombocyten treedt uiteindelijk orgaanschade op in de organen met de microcirculatoire afwijkingen. TMAs kunnen al dan niet indicaties voor TPE zijn.

**Figuur 4 Trombotische microangiopathie** (Met toestemming overgenomen uit “NVVH/NfN richtlijn voor behandeling van patiënten met trombotische microangiopathie (2019)”)



**Figuur 5 Oorzaken voor Trombotische microangiopathie**



*Figuur met toestemming overgenomen uit “NVVH/NfN richtlijn voor behandeling van patiënten met trombotische microangiopathie (2019)”*

De meest bekende oorzaken van TMA zijn:

- TTP door een verminderde activiteit van het enzym ADAMTS-13 (hematologische indicatie).
- STEC-HUS door gastro-intestinale infectie door shiga toxine producerende stammen E. Coli of Shigella dysenteriae (nefrologische indicatie).
- Atypische HUS (aHUS) door dysregulatie van de alternatieve route van het complementsysteem (complement mediated TMA - nefrologische indicatie).
- Secundaire vormen van TMA bij o.a. medicatie, maligniteiten, zwangerschap en systeemziektes

*Trombotische Trombocytopenische Purpura (TTP) (Thrombotic microangiopathy, thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) - ASFA indicatie categorie I)*

Het ontstaan van extreem grote multimeren van von Willebrand factor (UL-vWF) ten gevolge van een verminderde werking door autoantistoffen tegen of door een gebrek aan specifieke vWF-cleaving proteases (ADAMTS-13) ligt ten grondslag aan de ontwikkeling van TTP. Het doel van de TPE procedure is enerzijds het wegnemen van de UL-vWF en de autoantistoffen, en het substitueren van normaal vWF, vWF-cleaving proteases en andere plasmacomponenten anderzijds.

Bij de acute TTP is TPE levensreddend. Ook bij twijfel over de diagnose en zeker bij aanwijzingen voor orgaanschade dient de patiënt zo snel mogelijk behandeld te worden met TPE. Bij de diagnose TTP geldt er een absolute indicatie voor plasmawisseling met donorplasma (Omniplasma®). Is TPE niet onmiddellijk beschikbaar dan kan met plasma-infusie worden gestart totdat met TPE kan worden begonnen. TTP is een levensbedreigende aandoening met een mortaliteit van 10% ondanks intensieve therapie (zonder therapie in verleden 90%).

Transfusie van een trombocytenconcentraat is alleen bij levensbedreigende bloedingen (WHO gr III/IV) geïndiceerd en niet preventief bij ingrepen of minor bloedingen. Gezien de pathofysiologie is terughoudendheid met plaatjestransfusie gewenst.

**Definities en beleid** conform “Richtlijn voor behandeling van patiënten met trombotische microangiopathie”, 2019, van de “Werkgroep niet-oncologische hematologie van de Vereniging voor Hematologie en Nederlandse Federatie voor Nefrologie”

Complete respons (na 7 dagen)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Trombocyten <math>&gt;150 \times 10^9/L</math> en LDH binnen normaalwaarden <math>&gt;2</math> aaneengesloten dagen</li></ul>
Partiële respons (na 7 dagen)	<ul style="list-style-type: none"><li>• <math>&gt;50\%</math> stijging van trombocyten en absoluut aantal <math>\geq 60 \times 10^9/L</math>, zonder normalisatie</li><li>én</li><li>• <math>&gt;50\%</math> daling van LDH vergeleken met uitgangswaarde zonder normalisatie</li><li>én</li><li>• geen klinische achteruitgang</li></ul>
Geen respons (na 7 dagen)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Trombocyten <math>&lt;60 \times 10^9/L</math>, en/of</li><li>• Trombocyten stijging <math>&lt; 50\%</math> en LDH daling <math>&lt; 50\%</math></li></ul>
Complete remissie	<ul style="list-style-type: none"><li>• Trombocyten <math>&gt;150 \times 10^9/L</math> en LDH binnen normaalwaarde, gedurende <math>\geq 4</math> weken aanhoudend na behandeling</li></ul>
Progressieve ziekte	<ul style="list-style-type: none"><li>• Klinische achteruitgang met ontbreken herstel trombocyten en/of stijging LDH tijdens plasmaferese</li></ul>
Recidief	<ul style="list-style-type: none"><li>• Recidief ziekte na <math>\geq 4</math> weken complete remissie</li></ul>



## Beleid

- Zo spoedig mogelijk (binnen 4-8 uur) starten met TPE. Er dient niet gewacht te worden op de uitslag van ADAMTS-13.
- Plasmawisseling met plasma 1,5 maal plasmavolume gedurende 3 dagen, gevolgd door dagelijkse plasmawisseling met 1.0 maal plasma volume gedurende 4 dagen totdat minimaal 2 dagen complete respons bereikt is.
- Indien plasmawisseling niet onmiddellijk kan worden gestart dient met plasma infusie met 2-3 E plasma gestart te worden.
- Start prednison 1 mg/kg (of methylprednisolon 1 g/dag gedurende 3 dagen), na 2 weken afbouwen in 1 week (bij methylprednisolon na 3 dagen vervolgen met oraal prednison volgens hetzelfde schema).
- Evaluatie op dag 7
  - Complete respons → stop TPE
  - Partiële respons → TPE continueren (5x in 7 dagen)
  - Geen respons / progressieve ziekte → overweeg TPE intensiveren
- Evaluatie op dag 14
  - Complete respons → stop TPE
  - Partiële respons → TPE continueren (5x in 7 dagen)
  - Geen respons / progressieve ziekte → Besluit moet genomen worden door behandelaar.
- Er is geen plaats voor tapering in de behandeling van TTP.

Behandeling met caplacizumab is veilig en effectief gebleken in de behandeling van TTP. Daarom heeft de European Medicine Agency (EMA) Caplacizumab (Cablivi®) in combinatie met plasma-uitwisseling en immuunsuppressie geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met TTP. De voor plasmaferese benodigde plasma hoeveelheid neemt af, responsen treden sneller op met reductie van exacerbaties en de ziekenhuis- en de opnameduur wordt verkort. De Werkgroep niet-oncologische hematologie van de Vereniging voor Hematologie en Nederlandse Federatie voor Nefrologie is van mening dat caplacizumab als initiële behandeling aan de standaardbehandeling van plasmawisseling en corticosteroiden dient te worden toegevoegd in geval van bedreigde vitale functies.

Er zijn onvoldoende aanwijzingen om Rituximab als eerstelijnsbehandeling in te zetten. Indien Rituximab wordt toegediend moet 18-24 uur gewacht te worden met TPE.

## Hemolytisch Uremisch Syndroom

Het hemolytisch uremisch syndroom, HUS) is een ziektebeeld behorende tot de groep van de trombotische microangiopathieën (TMA) gekenmerkt door trombocytopenie, microangiopatische hemolytische anemie en acute nierinsufficiëntie. Het onderscheid tussen HUS en TPP is niet altijd eenvoudig.

Er zijn grofweg twee soorten HUS te onderscheiden, typische en atypische HUS

### Typische HUS

Typische HUS is een HUS samengaand met diarree (D+ HUS). Deze vorm van HUS is de meest voorkomende soort van HUS bij kinderen tussen 6 maanden en 3 jaren. D+ HUS is vaak gerelateerd aan een diarree-infectie met verocytotoxine producerende bacteriën zoals *Shigella* species en *Escherichia coli* en wordt ook wel STEC-HUS genoemd. Het verrichten van TPE is mogelijk alleen geïndiceerd bij een ernstige STEC-HUS ter verlaging van de toxine concentratie. (*TMA, infection associated - ASFA indicatie categorie III*).

### Atypische HUS

Atypische HUS, ofwel aHUS, zonder diarree (D- HUS), is minder frequent en kan gerelateerd zijn aan gebruik van specifieke medicijnen, infectie met bepaalde virussen of bacteriën, ongecontroleerde activatie van de alternatieve activatieroute van het complementsysteem en na nier- of beenmergtransplantatie.

De familiale atypische HUS (5-10% van alle HUS cases) is geassocieerd met frequente relaps (recidief >30 dagen na complete remissie), terminale nierinsufficiëntie en een mortaliteit van 54%. Bij deze familiale HUS heeft 20-30% van de patiënten een deficiëntie in de H-factor, membraan cofactor proteïne of factor I t.g.v. mutaties in complement regelende genen (*TMA, complement mediated - ASFA indicatie categorie III*), of autoantistoffen tegen factor H (*TMA, complement mediated ASFA indicatie categorie I*). Bij familiale HUS waarbij de complement regulatoire factor ontbreekt, kan TPE met plasma noodzakelijk zijn, hoewel relaps en terminale nierinsufficiëntie hierdoor niet gunstig beïnvloed worden.

Ook infecties met *Streptococcus pneumoniae*, maar ook met andere bacteriën kunnen een atypische HUS uitlokken door productie van neuramidases welke kunnen leiden tot vorming van antistoffen gericht tegen het T-antigeen op erythrocyten, trombocyten en endotheel. Dit wordt ook wel een pHUS genoemd en heeft een mortaliteit van 19-50%. Aangezien het hier gaat om IgM antistoffen gericht tegen het T-antigeen op erythrocyten, trombocyten en het vasculaire endotheel zou een plasmawissel geïndiceerd kunnen zijn (*TMA, infection associated - ASFA indicatie categorie III*).

### Beleid

Bij verdenking op aHUS dient diagnostiek ter uitsluiting van andere oorzaken van HUS / TMA zo spoedig mogelijk te worden ingezet. Omdat de uitslagen niet meteen beschikbaar zijn, wordt om verdere nierschade te voorkomen zo spoedig mogelijk gestart met bij voorkeur dagelijkse TPE [NRef: Richtlijn voor behandeling van patiënten met trombotische microangiopathie 2019 van de “Werkgroep niet-oncologische hematologie van de Vereniging voor Hematologie Nederlandse Federatie voor Nefrologie].

Kortom: Dagelijks TPE (1-1,5 plasmavolume) met donorplasma (Omniplasma®) als vervangingsmiddel bij D- HUS zonder diarree. Bij een anti-T geïnitieerde HUS wordt Albumine 4% als substitutievloeistof geadviseerd om de passieve transfer van anti-T in plasma alsmede mogelijke polyagglutinatie door T-activatie te voorkomen.

Aantal procedures

Op geleide van de klinische toestand van de patiënt. In het algemeen wordt een dagelijks schema aanbevolen gedurende 5 dagen. Indien de patiënt goed reageert, kan de TPE naar keuze worden gestopt of afgebouwd bijvoorbeeld door een schema van 5x per week gedurende 14 dagen en daarna 3x per week gedurende 14 dagen.

### **Nefrologische indicaties**

#### *Granulomatose met PolyArtritis / ANCA geassocieerde vasculitis (GPA; Ziekte van Wegener) (Vasculitis, ANCA-associated (AAV) - ASFA indicatie categorie I).*

Bij de ANCA (antineutrophil cytoplasmic antibodies) geassocieerde vasculitis, ook de ziekte van Wegener of Wegener's granulomatosis genoemd, kunnen in diverse organen deposities optreden. Het klinisch beeld wordt gekenmerkt door een snel progressieve nierinsufficiëntie (Rapidly Progressive Glomerulonephritis d.w.z. 50% verlies in glomerulaire filtratie in 3 maanden en halve-maan deposities in 50% van de glomeruli) mogelijk in combinatie met alveolaire bloeding. Bij Wegener wordt in immunofluorescentie C- of P-ANCA in het nierbiopt aangetoond. TPE kan aan behandeling met steroïden/cytostatica worden toegevoegd. Dit leidt na 12 maanden tot een grotere (54%) dialyseonafhankelijkheid (tegenover 29% bij alleen pulse methylprednisolon en cyclophosphamide behandeling).

Indien de patiënt met Wegener dialyse onafhankelijk is, valt de ASFA indicatie categorie terug naar III.

### **Beleid**

TPE van 1-1,5 plasmavolume met een frequentie van 7x in 14 dagen. In andere protocollen worden 9 plasmawissels in periode van 3 weken aangegeven (gebruikelijk maandag, woensdag, vrijdag). Substitutie van het afgenomen plasma met plasmavervangende middelen, zonodig eindigend met 2-3 eenheden plasma. Zodra er sprake is van alveolaire bloedingen valt de Wegener in *ASFA indicatie categorie I* en moet verdunningscoagulopathie worden vermeden door uitsluitend plasma als substitutie vloeistof te gebruiken.

#### *Anti-glomerulaire basaalmembraan (GBM) nefritis (Syndroom van Goodpasture) (Anti-glomerular basement membrane disease (Goodpasture syndrome - ASFA indicatie categorie I (indien dialyse afhankelijk ASFA indicatie categorie III)*

Anti-glomerulaire basaalmembraan (GBM) nefritis wordt veroorzaakt door antistoffen tegen de glomerulaire basaal membraan (anti-GBM) en is verantwoordelijk voor 15% van de acute, snel progressieve nierinsufficiëntie (zie definitie bij Morbus Wegener). Indien ook de pulmonale basaal membraan betrokken is (bij 60-70% van de patiënten) wordt de kliniek gecompliceerd door dyspnoe en/of hemoptoë. Het doel van een TPE behandeling is wegnemen van de antistoffen en daarmee verergering van de beschadiging van de basaalmembraan trachten te voorkomen. De nierfunctie van de *ernstige* dialyse afhankelijke patiënt (serumcreatinine > 580 µmol/L) met Goodpasture zal

ondanks TPE niet herstellen doordat de glomeruli al ernstig definitief beschadigd zijn (en vormt daarom *ASFA indicatie categorie III, echter indien ook pulmonale betrokkenheid, dan ASFA categorie I*), maar bij de *milde Goodpasture* (serumcreatinine < 580 µmol/L) draagt TPE wel bij aan nierherstel (*Anti-glomerular basement membrane disease - ASFA indicatie categorie I*). TPE heeft bij milde Goodpasture alleen een aanvullende bijdrage in het acute stadium wanneer er nog geen fibrose in de nier is opgetreden. Indien de kliniek gedomineerd wordt door longbloedingen moet zo spoedig mogelijk TPE (met plasma) aan de behandeling worden toegevoegd (response rate 90%).

#### Beleid

In het kader van een studie worden in Noordoost Nederland alle patiënten uit het verzorgingsgebied van het UMC Groningen ge-afereerd met toevoeging van een in Nederland niet gangbare kolomafereze in het UMC Groningen. Deze patiënten worden volgens de gemaakte afspraak overgeplaatst naar het UMC Groningen.

In combinatie met steroïden/cytostatica kan dagelijks TPE worden overwogen. Het plasma wordt over een Immunoadsorptie kolom geleid en teruggegeven aan de patiënt. Er is geen substitutie nodig. De 'persoonlijke' kolom wordt volgens aanwijzingen van de fabrikant bewaard en iedere keer bij dezelfde patiënt opnieuw gebruikt. De Immunoadsorptie kolom is kostbaar en wordt daarom voorlopig alleen in trialverband toegepast.

Voor de rest van Nederland geldt:

In combinatie met steroïden/cytostatica kan dagelijks TPE van 1-1,5 plasmavolume worden overwogen (10-20 dagen). Substitutie van afgenomen volume bestaat uit plasmavervangende middelen (bijvoorbeeld albumine 4%), zonodig eindigend met 2-3 eenheden Omniplasma®, maar zodra er sprake is van longbloedingen, dan met volledig plasma wisselen. Afbouwen van de TPE moet gedaan worden naar aanleiding van de kliniek, en niet op de anti-GBM bepaling.

#### *Focale segmentale glomerulosclerose, recidief (Focal segmental glomerulosclerosis - ASFA indicatie categorie I)*

Focale segmentale glomerulosclerose (FSGS) is een histologische bevinding in een nierbiopsie. FSGS wordt histologisch gekenmerkt door focale sclerotische gebieden van glomeruli naast normale glomeruli. Het merendeel van de FSGS gevallen zijn idiopatisch. 15-20% Van de nefrotische syndromen bij kinderen en volwassenen worden veroorzaakt door FSGS. Verondersteld wordt dat een plasmafactor de glomerulaire permeabiliteit vergroot of dat er een gebrek is aan een remmer van de glomerulaire permeabiliteit.

Na een transplantatie vanwege FSGS, kan post-transplantatie FSGS optreden in de getransplanteerde nier.

#### Beleid

Corticosteroïden vormen de therapeutische hoofdpijler. TPE wordt toegevoegd zodra FSGS recidiveert met als doel behoud van de nierfunctie. Dagelijks of om de dag TPE van 1-1,5

plasmavolume. Substitutie met plasmavervangende middelen, zonodig eindigend met 2-3 eenheden plasma. Minimaal 9 procedures in 3 weken op geleide van de proteïnurie.

*Niertransplantatie → Immuun gemedieerde rejectie na niertransplantatie  
(Transplantation, renal, ABO compatible – ASFA indicatie categorie I)*

Bij een acute immuun gemedieerde rejectie van de getransplanteerde nier kan TPE toegevoegd worden aan het behandel regime. Het doel hiervan is verwijdering van aanwezige antistoffen. Anno 2019 blijkt dat met huidige regimes waaraan TPE is toegevoegd een transplantaat survival van 70-90% bereikt kan worden.

Beleid

Dagelijkse TPE of om de dag van 1-1,5 plasmavolume op geleide van de nierfunctie en de antistoftiters. Substitutie met Albumine 4% oplossing, zo nodig eindigend met 2-3 eenheden plasma.

*Niertransplantatie → ABO incompatibele niertransplantatie (Transplantation, renal, ABO incompatible - ASFA indicatie categorie I)*

In toenemende mate wordt bij transplantaties gebruik gemaakt van organen van zogenaamde 'living' donors. Formeel gezien bestaat bij ABO incompatibele donors een major incompatibiliteit door de bij de patiënt natuurlijk aanwezige anti-A en/of anti-B gericht tegen de A en/of B bloedgroep antigenen van de donor. Deze antistoffen kunnen een (hyper)acute humorale afstoting van het getransplanteerde orgaan veroorzaken als gevolg van endotheliale beschadigingen (A en B antigenen komen tot expressie op het vasculaire endotheel). Door middel van TPE of kolomafereze (toevoeging van een anti-A / B absorberende kolom) wordt voorafgaande aan de transplantatie de anti-A en of anti-B titer in de patiënt verlaagd tot  $\leq 1:4$ .

Beleid

Kolomafereze of TPE, dagelijks 1-1,5 plasmavolume op geleide van de anti-A/B titer (een titer  $\leq 1:4$  wordt afhankelijk van de begintiter gewoonlijk bereikt binnen 2 tot 5 dagen). De antistoftiter kan 3-7 dagen na de transplantatie weer stijgen. Om deze reden is een dagelijkse controle van de antistoftiter gedurende de eerste 14 dagen na de transplantatie noodzakelijk en zo nodig moet de kolomafereze of de TPE procedure worden herhaald. Substitutie met Albumine 4% oplossing, zo nodig eindigend met 2-3 eenheden plasma.

In het UMC Groningen wordt voorafgaande aan de ABO incompatibele niertransplantatie het volgende protocol gebruikt voor TPE in combinatie met immuunadsorptie (kolomafereze) (anno 2019):

<b>AS Titer</b>	<b>IA sessies</b>
≤1:8	geen aferese
1:16	2 procedures
1:32	3 procedures
1:64	4 procedures
1:128	5 procedures
1:256	6 procedures

## **Autoimmuun / reumatische ziektebeelden**

### *Cryoglobulinemie (Cryoglobulinemia - ASFA indicatie categorie II)*

Cryoglobulinemie is een ziektebeeld met precipitaties van immuunglobulines in de kleine bloedvaten bij een temperatuur <37°C, leidend tot activatie van complement en leukocyten. Meestal optredend in de huid van de onderste extremiteiten. Symptomen variëren van jeuk en gewrichtspijn tot glomerulonefritis, neuropathie en gegeneraliseerde vasculitis. Cryoglobulinemie is geassocieerd met monoklonale gammopathie (zoals bijvoorbeeld de ziekte van Waldenström en ziekte van Kahler), virale hepatitis (m.n. hepatitis C infectie) en auto-immuun ziekten (zoals bijvoorbeeld SLE). Er bestaan 3 types cryoglobuline:

- Type I bestaat uit monoclonale immunoglobulines, zoals bijvoorbeeld monokonaal IgM bij de ziekte van Waldenström of monokonaal IgG bij de ziekte van Kahler.
- Type II bestaat uit polykonaal IgG en monokonaal IgM, zoals wordt gezien bij hepatitis C infectie.
- Type III bestaat uit polykonaal IgG en IgM (vaak bij auto-immuunziekten of hepatitis C infectie).

De therapie wordt in de regel gestart met de behandeling van het oorzakelijke lijden. Indien onvoldoende resultaat of wanneer ernstige manifestaties het klinisch beeld bepalen dan kan TPE toegevoegd worden aan therapie van 1<sup>e</sup> keus zoals immuunsuppressie/cyclofosfamide of Rituximab.

#### **Beleid**

Dagelijks 1 plasmavolume aan plasma wisselen tot remissie is bereikt. Substitutie van het afgenomen volume door plasmavervangende middelen (bijvoorbeeld albumine 4%), zo nodig eindigend met 2-3 eenheden plasma. De aanwezige cryoglobulinen kunnen aggregaten in de apparatuur veroorzaken. Verwarming van de patiëntenkamer en gebruik van bloedverwarmingsapparatuur tijdens de procedure is aan te raden.

## **Hematologische ziektebeelden**

### *Hyperviscositeitssyndroom bij monoklonale gammopathieën (Hyperviscosity in hypergammaglobulinemia -ASFA indicatie categorie I)*

De bloedviscositeit wordt mede bepaald door het hematocriet, erythrocytenaggregatie, plasma eiwitten en interactie tussen bloed en vaatwand. De viscositeit van plasma of serum is eenvoudig te

meten in een capillairviscosimeter. Een normale serumviscositeit ligt tussen 1,4 en 1,8 mPa.s (1cP=1mPa.s). Klinische symptomen ontstaan meestal bij een serumviscositeit hoger dan 7 cP, bij sommigen al bij 3-4 cP. Hoge serumviscositeitswaarden kunnen voorkomen bij paraproteïnemie. Dit uit zich in circulatiestoornissen in de hersenen, ogen, nieren, en andere organen. Hierdoor ontstaan evenwichtsstoornissen, neurologische symptomen (hoofdpijn, duizeligheid, gehoorverlies, verminderd bewustzijn), visusklachten en nierfunctiestoornissen.

#### Ziekte van Waldenström en Multiple Myeloom (Ziekte van Kahler)

Bij de ziekte van Waldenström (Waldenström's macroglobulinemie) bestaat een IgM paraproteïnemie. Monoclaal IgM geeft al bij relatief lage serumconcentraties (20 g/L) aanleiding tot duidelijke viscositeitsstijging, mede doordat de toch al grote IgM moleculen polymeren vormen. Dit grote molecuulcomplex geeft eerder hyperviscositeit dan de IgG of IgA paraproteïnemie zoals bij het multiple myeloom (ziekte van Kahler). Bij IgA-waarden boven 30 g/L moet men bedacht zijn op hyperviscositeit. Monoclaal IgG geeft meestal pas boven 70 g/L viscositeitsproblemen (bij IgG3 mogelijk al bij 20 g/L).

#### Beleid

Wanneer duidelijk klinische symptomen van een hyperviscositeitssyndroom aanwezig zijn wordt met TPE begonnen. Een hoge serumviscositeitswaarde op zich is geen indicatie voor een plasmawissel. Bij besluit tot de uitvoering van een TPE is het in de regel voldoende om met 1-3 (dagelijkse) procedures 3x per week op geleide van de viscositeit en de klinische symptomen 1-1,5x het plasmavolume te wisselen. Colloïde vloeistoffen (bijvoorbeeld albumine 4%) worden aanbevolen als vervangingsvloeistof. Bij volledige wissels met plasmavervangende middelen dient men rekening te houden met stollingsfactoren en andere eiwitten. In de laatste fase van een TPE procedure kunnen daartoe 2-3 eenheden Omniplasma® worden toegediend. Bij een klinisch duidelijk hyperviscositeitssyndroom dient zo snel mogelijk, binnen 24 uur na het stellen van de diagnose, gestart te worden met TPE. De effectiviteit van de plasmawissel wordt beoordeeld door de afname van de klachten, en door de serumviscositeit en de paraproteïnemiewaarde te bepalen in een bloedmonster van voor en na de procedure.

50% van de patiënten met Waldenström die met Rituximab behandeld worden, kunnen in de eerste 4 weken een IgM *stijging* doormaken van 25%. Dit pleit voor profylactisch TPE zeker bij hoge uitgangswaarden van het IgM (>0,5 g/L); ASFA indicatie categorie I.

#### Neurologische ziektebeelden

#### Chronisch Inflammatoire Demyeliniserende Polyradiculoneuropathie (CIDP) / Acute Inflammatoire Demyeliniserende Polyneuropathie (AIDP) = Guillain-Barré Syndroom (Acute/Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy – beiden ASFA indicatie categorie I)

Er is een immunologische basis voor de acute en de chronische inflammatoire demyeliniserende polyradiculoneuropathie. De aandoening wordt in de regel behandeld door middel van immunoglobulines. Indien deze behandeling met IVIg onvoldoende resultaat heeft, kan TPE

overwogen worden. De bedoeling van de TPE behandeling is het wegnemen van de antistoffen en complement factoren die verantwoordelijk zouden zijn voor de schade aan de zenuwen.

#### Beleid

De frequentie van de behandeling is drie keer in de 1<sup>e</sup> week, twee keer in de 2<sup>e</sup> week, één keer in de 3<sup>e</sup> week, met een plasmavervangend middel. Daarna worden het aantal en de frequentie van de behandeling door de klinische respons bepaald (meestal een keer per twee weken op basis van 1 x het plasmavolume). Cave: de toediening van immunoglobulines dient plaats te vinden na afloop van de TPE procedure.

#### *Myasthenia Gravis (Myasthenia gravis - ASFA indicatie categorie I)*

Bij myasthenia gravis heeft de patiënt (m.n. vrouwen 20-40 jaar) auto-antistoffen gevormd tegen de acetylcholinereceptoren van het motorisch eindplaatje van de zenuwen (anti-AChR) waardoor de innervatie van de spieren tekort schiet. Van de 10-20% anti-AChR negatieve patiënten heeft 50% antistoffen tegen “muscle specific receptor tyrosine kinase” (anti-MusK). MusK heeft in de synaps een blokkerende werking op AChR. Myasthenia Gravis presenteert zich met versnelde spierzwakte (ptosis, diplopie en/of slikklachten) en vermoeidheid die herstelt met rust. Bij een myasthene crisis raken de ademhalingsspieren uitgeput, waardoor soms kunstmatige beademing noodzakelijk wordt. De bedoeling van de TPE behandeling is het wegnemen van de antistoffen.

#### Beleid

Behandelvolgorde bestaat uit choline-esteraseremmers → thymectomie → immunosuppressie (corticosteroiden, azathioprine/cyclosporine) → Rituximab → IVIg of TPE. Ten aanzien van prioritering IVIg boven TPE bestaan geen data. TPE heeft wel in acute ernstige bulbaire paralyse sneller effect en zou mogelijk effectiever zijn dan IVIg bij patiënten met MusK antistoffen.

Bij een acute ernstige aanval van myasthenia gravis wordt drie keer per week een TPE uitgevoerd met plasmavervangende middelen. Daarna kan de TPE worden verminderd in overleg met de behandelend arts. Als parameters kunnen de klinische toestand van de patiënt (beademing of niet) en de titer van antistoffen tegen acetylcholine receptoren worden gebruikt.

Bij chronische myasthenia gravis begint de behandeling meestal met drie keer plasmawissel in de eerste week, twee keer in de tweede en een keer in de derde week. Daarna worden het aantal en de frequentie van de behandeling door de klinische respons bepaald (meestal een keer per twee weken op basis van 1x het plasmavolume).



*Multiple sclerose (Multiple sclerosis - ASFA indicatie categorie II voor de acute ernstige steroid resistente aanval; ASFA indicatie categorie III voor primair chronisch progressief)*

Voor multiple sclerose (MS) is in principe een immunologische basis aanwezig. Een acuut ernstige aanval wordt in de regel behandeld door middel van hoge dosis steroiden. Indien dit onvoldoende resultaat heeft, kan TPE worden toegevoegd. De bedoeling van de TPE behandeling is reductie/verwijdering van de antilichamen en complement factoren mogelijk verantwoordelijk voor zenuwbeschadiging.

Voor de behandeling van met relaps en remissie verlopende MS (80%) zijn o.a. azathioprine, IVIg, interferon en cyclofosfamide, afhankelijk van de ernst, behandelingsopties van 1<sup>e</sup> keus.

Voor de primair progressieve vorm van MS (20%) heeft TPE geen aanvullende waarde op de immunosuppressiva en is dus niet geïndiceerd.

**Beleid**

De frequentie van de behandeling bij acute MS is 5-7 keer in 2 weken; bij chronisch progressieve MS 1 keer per week. Op basis van 1x het plasmavolume. Substitutie van het afgenomen volume is een plasmavervangend middel. Het aantal en de frequentie van de behandeling wordt door de klinische respons bepaald. Cave: de toediening van immunoglobulines dient plaats te vinden na afloop van de TPE procedure.

*Neuromyelitis Optica (Neuromyelitis optica spectrum disorders - bij acute NMO ASFA indicatie categorie II, als onderhoudstherapie bij NMO, ASFA indicatie categorie III)*

Neuromyelitis optica is een demyeliniserende ontsteking in ruggenmerg en nervus opticus met paraparese en sensorisch verlies, "oogpijn" en gezichtsvelduitval. T.o.v. MS frequenter bij vrouwen, aanvang op hogere leeftijd, chronisch progressiever verloop zonder remissies. 80% krijgt een relaps waarvan 30% binnen 5 jaar overlijdt aan respiratoire insufficiëntie.

**Beleid:**

Bij acute steroiden resistente aanval, kan TPE aanvullende waarde hebben. TPE draagt bij aan sneller herstel maar geeft geen vermindering van relaps rate. Frequentie is dagelijks of om de dag 1-1,5x plasmavolume met plasmavervangingsmiddel tot aan klinische verbetering (meestal 2-20 procedures).

**Overig (o.a. experimenteel)**

*Pancreatitis op basis van hypertriglyceridemie (Hypertriglyceridemic Pancreatitis - ASFA indicatie categorie III (ernstige hypertriglyceridemie en/of preventie van relaps))*

Na galstenen en alcohol is hypertriglyceridemie de derde meest voorkomende oorzaak van een acute pancreatitis. De pancreas microcirculatie kan ernstig verstoord worden door de extreem grote

triglyceriden rijke lipoproteïnes. Dit leidt tot ischemie en vervolgens tot een release van vrije vetzuren die toxisch zijn voor het pancreas endotheel en de exocriene klieren in de pancreas.

Beleid:

Gedurende 1-3 dagen dagelijkse plasmawisselingen van 1-1,5x een TPV op geleide van de triglyceriden spiegel in het bloed. Als vervangingsvloeistof van het afgenomen volume wordt Albumine 4% aanbevolen.

### Overigen

De Sanquin Aferese Werkgroep is van mening dat gezien het bijzondere karakter van de therapeutische plasmawissel deze procedure in principe alleen moet worden toegepast bij erkende indicaties. Slechts in uitdrukkelijke samenspraak tussen behandelaar en UTG arts kan hiervan worden afgeweken, mits er op theoretische gronden redenen zijn om een positief effect van plasma wisselen te verwachten.

De ASFA heeft nog als indicatie voor plasmawissel familiale hypercholesterolemie (categorie III), doch door de effectieve medicamenteuze behandeling wordt dit in Nederland slechts zeer zelden toegepast.

#### 4. THERAPEUTISCHE LEUKOCYTENREDUCTIE DOOR MIDDEL VAN AFERESE

Een therapeutische leukocytenreductie door middel van aferesetechnieken (TLR) is de procedure waarbij leukocyten worden verwijderd bij patiënten en zo nodig plasmavervangende middelen als substituuut voor het afgenomen volume worden gebruikt. Deze aferese procedure duurt 4 tot 6 uur.

Een TLR kan als (spoed)behandeling overwogen worden indien er door de hyperleukocytose leukostase is ontstaan [Netelenbos 2019]. Leukostase is het verschijnsel waarbij sprake is van hyperviscositeit en vaatobstructies. De vaatobstructies bij een leukostase bestaan uit obstructie van arteriolen en capillaren in vele organen, vooral in longen en hersenen, ten gevolge van samenklontering van meestal blastaire leukemische cellen. Het klinische beeld van de leukostase bestaat uit respiratoire insufficiëntie met tachypnoe. Veelal zijn er een verlaagd bewustzijn en koorts.

Hyperleukocytose kan ook leiden tot spontane TLS (Tumor Lysis Syndroom) en/of DIC (Disseminated Intravascular Coagulopathy). DIC ontstaat door hoge cel turnover en release van tissue factor dat de extrinsieke stolling triggert via FVII met verlaagd fibrinogeen en verbruikstrombopenie en verhoogd D-dimeren (uiting van fibrinolyse) tot gevolg.

De therapeutische leukocytenreductie is alleen zinvol indien gelijktijdig gestart wordt met cytostatische therapie om de ongecontroleerde celwoekering te remmen. Bij een acute leukemie mag een leukocytenreductie nooit leiden tot uitstel van start van de behandeling met cytoreducerende medicatie. Uiteraard dienen de cytostatica niet direct voorafgaande aan de leukocytenreductie te worden toegediend.

(Relatieve) contra-indicaties voor leukocytaferese

##### a) Anemie

Een verlies tot 20% van de erythrocyten is niet ongewoon bij een standaard TLR. De veiligheidsmarge moet zodanig zijn, dat de patiënt een eventueel erythrocytenverlies van 20% van de startwaarde kan verdragen.

Indien het Hb onder 5,0 mmol/L ligt, kan naar aanleiding van de klinische toestand van de patiënt de aanvrage arts ter overweging worden gegeven om in overeenstemming met het ziekenhuisbeleid (CBO richtlijn bloedtransfusie) een erythrocytentransfusie toe te dienen tijdens of na de procedure (volume wordt dan onderdeel van de hoeveelheid compensatievloeistof). Bij een leukocytenaantal (White Blood Cell; WBC) van meer dan  $100 \times 10^9/L$  en/of hyperviscositeitsklachten bestaat er een relatieve contra-indicatie voor erythrocytentransfusies omdat dit hyperviscositeitsklachten kan uitlokken of verergeren. Wanneer er toch tot een erythrocytentransfusie wordt overgegaan, dient men ervoor te waken dat het Ht na de procedure niet hoger is dan voor de procedure en moet men overwegen de erythrocytenconcentraten na of aan het einde van de procedure toe te dienen.

##### b) Trombocytopenie

Een verlies tot 50% van de trombocyten is niet ongewoon bij een standaard therapeutische leukocytenreductie. De veiligheidsmarge moet zodanig zijn, dat een eventueel trombocytenverlies van 50% van de startwaarde zonder complicaties kan optreden.

Voorafgaand aan de procedure dient ernaar te worden gestreefd om het trombocytengetal boven de  $60 \times 10^9/L$  te houden. Tijdens de procedure dient het trombocytengetal boven de  $30 \times 10^9/L$  te worden gehouden. Een tijdens de procedure toegediend trombocytenconcentraat dient als compensatievloeistof te worden meegenomen in de berekening van de vochtbalans.

Aanbeveling: Bij twijfel over het Hb en/of de trombocytenwaardes in het perifere bloed, kan halverwege de procedure (dat wil zeggen halverwege het tot doel gestelde te bewerken Totale Bloed Volume) een controle Hb, Ht en Trombocytenaantal en het WBC aangevraagd worden.

#### c) Acute promyelocyten leukemie (APL)

Bij dit type leukemie is er sprake van een sterk verhoogde bloedingsneiging en worden invasieve procedures (waaronder bijvoorbeeld ook het plaatsen van een centraal veneuze lijn) dan ook zoveel mogelijk voorkomen. Daarnaast is een TLR bij dit ziektebeeld niet van bewezen toegevoegde waarde.

#### d) Ernstige diffuse intravasale stolling

### **Indicaties therapeutische leukocytenreductie door middel van aferese**

#### *Hyperleukocytose met Leukostase (Hyperleukocytosis - ASFA indicatie categorie II; Profylaxe van leukostase valt in ASFA indicatie categorie III)*

De klinische effecten van een therapeutische leukocytenreductie kunnen tijdens, aansluitend op en soms pas na een dag na de procedure merkbaar zijn. Een TLR dient onderdeel uit te maken van het medicamenteus behandelplan. Hoewel de kans op hyperviscositeitsklachten ten gevolge van hyperleukocytose gerelateerd is aan het aantal en de soort witte bloedcellen, kan dit klinische syndroom ongeacht het aantal leukocyten optreden bij zowel een AML, ALL als een CML blastencrise. In het algemeen treden symptomen van leukostase echter pas op bij een blastenaantal van meer dan  $100 \times 10^9/L$ , echter bij een monocyttaire blastencrise kan de leukostase al optreden bij een leukocytengetal van meer dan  $50 \times 10^9/L$ . Het klinische beeld wordt gedomineerd door symptomen als cerebrale, retinale en/of pulmonale insufficiëntie, zoals sufheid, verwardheid, hoofdpijn, duizeligheid, visusstoornissen en/of hypoxemie, of priapisme. Hyperleukocytose kan enerzijds leiden tot klachten passend bij leukostase, maar ook de complicaties DIC en TLS veroorzaken. Differentiaal diagnostiek van benauwdheid in de acute fase van hyperleukocytose omhelst mechanische obstructie door hyperviscositeit, trombo-embolie door DIC maar ook pneumonie.

Er is een groot verschil tussen ziekenhuizen m.b.t. de indicatiestelling voor een TLR. Sommigen gaan af op de klachten bij de patiënt, anderen vinden het leukocytenaantal bepalend. In de HOVON-protocollen anno 2019 heeft therapeutische leukocytenreductie slechts een uiterst beperkte rol in de behandeling van leukostase (zie ook de publicatie van Netelenbos).

Hyperviscositeitsklachten kunnen worden waargenomen in de volgende gevallen:

- Bij acute myeloïde leukemie (AML) als  $WBC > 100 \times 10^9/L$  (incidentie 5-13% volwassenen). NB: acute (myelo)monocyttaire leukemie (AMML) kan al klachten geven bij  $WBC > 50 \times 10^9/L$ .

- Bij acute lymfatische leukemie (ALL) als  $WBC >400 \times 10^9/L$  (incidentie 10-30% volwassenen).
- Bij chronische myelomonocytaire leukemie (CMML) met hoog LDH en  $WBC >100 \times 10^9/L$

Myeloïde blasten (en met name myelomonocytaire blasten) zijn groter en meer rigide dan lymfoïde blasten en hun cytokine release zorgt voor ontstekingsreactie en triggert endotheelcellen tot expressie van adhesiemoleculen met leukocytenaggregatie, hyperviscositeit, ischemie of bloeding tot gevolg. .

Een acuut tumor lysis syndroom (TLS) dient te worden voorkomen door middel van hyperhydratie, alkalinisatie en toediening van allopurinol of recombinant uraatoxidase. Voor een positief effect van TLR op de preventie van TLS zijn geen data beschikbaar.

### Beleid

De cytostatische behandeling van de onderliggende ziekte **mag nooit worden** uitgesteld door het uitvoeren van een TLR.

Bij plaatsing van een centraal veneuze lijn dienen bloedingscomplicaties te worden afgewogen tegen flow problemen door hyperviscositeit bij een perifere veneuze toegang. In de regel wordt bij AML dagelijks TLR toegepast tot het totale aantal leukocyten is gedaald tot aanvaardbare waarden van  $<50-100 \times 10^9/L$ . Verbetering van klinische symptomen als behandelingseffect zijn belangrijkere graadmeter dan daling van de WBC. Bij ALL ligt streefwaarde daling tot onder de  $400 \times 10^9/L$  maar verdwijnen van leukostase klachten zijn ook hier leidend.

Veelal zijn minimaal 2 procedures nodig om een aanvaardbare waarde van het totale aantal leukocyten te bereiken. Per procedure zakt het leukocyten aantal tussen 30-60%. Splenomegalie, hoge proliferatie snelheid (zich uitend in hoog LDH) en mobilisatie vanuit weefsels (verminderde beenmerg binding) zijn van invloed op deze spreiding. Om reden van patiëntenbelasting wordt de proceduretijd in het algemeen beperkt tot maximaal 5 uur.

Handvatten zoals aangereikt in protocollen van het Erasmus Medisch Centrum uit Rotterdam:

- Bij voorkeur dient de vochtbalans aan het einde van de procedure positief te zijn (streefwaarde +15% van het TBV).
- Bewerk het TBV:
  - 1,5x bij WBC van 150,
  - 2x bij WBC van 200,
  - 3x bij WBC van 250.
  - 4x bij WBC van 300 (hierbij zal de proceduretijd de limiterende factor zijn).
- Vervangingsvloeistof: Kristalloïden / albumine 4% of Gelofusine 4%
- Ter preventie van citraatintoxicatie kan gebruik worden gemaakt van 500 mg calcium oraal bij aanvang van de TLR en vervolgens om het uur.

### Ter overweging

Behalve bij het leukostase syndroom is het gunstige effect van profylactische leukocytferese op vermindering van early death (eerste 3 weken) of overall survival niet eenduidig bewezen.

Met behulp van het Leukostasis Grading System (Novotny 2005) kan op grond van het aantal betrokken orgaansystemen gekoppeld aan de ernst van de klinische presentatie van de neurologische of pulmonale symptomen (dyspneu bij inspanning dan wel in rust) de mate van waarschijnlijkheid van leukostase worden ingeschat. Een hoge score (zeer waarschijnlijk leukostase) is als onafhankelijke variabele (naast leeftijd, monocyttaire AML en hoog LDH) geassocieerd met early death. Hyperleukocytose is een negatieve prognostische factor, d.w.z. significant meer early deaths (24 uur, 7 dagen als 30 dagen) maar ook t.a.v. de 5-jaars overall survival (HL betekent meer kans op relaps). Voor een snelle interventie van de HL (bijvoorbeeld met cytarabine) is er voldoende literatuur, echter voor een toegevoegde waarde d.m.v. TLR ontbreekt eensluidende onderbouwing, deels door lastige differentiaal diagnostiek van leukostase in de acute fase, deels doordat de studies retrospectief zijn en gerandomiseerd onderzoek ontbreekt. In de ASFA richtlijn 2019 is symptomatische Hyperleukocytose t.o.v. 2016 nog steeds een categorie II aandoening maar de sterkte van aanbeveling om een TLR te verrichten verzwakt van 1B naar 2B.

## 5. THERAPEUTISCHE ERYTHROCYTENREDUCTIE DOOR MIDDEL VAN AFERESE

Therapeutische erythrocytaferese (TE) is de procedure waarbij via aferesetechnieken erythrocyten worden afgenomen bij patiënten. Een TE kan als behandeling worden overwogen indien het aantal erythrocyten van de patiënt zo hoog is dat er hyperviscositeitsklachten ontstaan of wanneer er sprake is van ijzerstapeling. Indien nodig wordt als substitutie een volumevervangingsmiddel gebruikt (meest gebruikelijke is NaCl 0,9%). De procedure duurt gemiddeld 30 minuten.

### Indicaties TE

- Polycythemia Vera
- Hereditaire Hemochromatose
- Secundaire polyglobulie

### *Polycythemia Vera (Polycythemia Vera; Erythrocytosis - ASFA indicatie categorie I; secondary erythrocytosis categorie III)*

Polycythemia vera (PV) is een chronische ziekte gekenmerkt door een absolute toename van alle cellijnen (in het bijzonder de rode cellijn) in het bloed. PV wordt veroorzaakt door een clonaal defect in de hematopoietische stamcel welke gepaard kan gaan met een puntmutatie in het JAK2 gen. Het verhoogde hematocriet gaat meestal samen met verhoogd bloedvolume en circulatiestoornissen, waardoor klachten zoals plethorisch gelaat, hoofdpijn, visusklachten, zwakheid, lethargie en verwarring kunnen optreden. PV kan gepaard gaan met splenomegalie, granulo- en/of trombocytosis. PV patiënten ervaren hyperviscositeitsklachten al vanaf hematocriet waarde van 0,50 L/L.

Belangrijke complicaties van PV zijn trombose (incidentie 15-40%, vaak ook op ongebruikelijke plaatsen, zoals de vena porta), maar ook bloedingsneiging ten gevolge van een trombocytopathie.

Laag risico PV (Leeftijd <60 jaar, geen eerdere trombo-embolische complicatie, leukocyten <15 x 10<sup>9</sup>/l) wordt in de regel initieel behandeld met (twee)wekelijkse flebotomieën, waarbij de frequentie afhangt van het hematocriet. In sommige gevallen kan het nodig zijn om wekelijks of zelfs dagelijks een aderlating te verrichten. Deze behandeling verloopt over het algemeen zonder problemen.

Echter steeds meer centra gebruiken TE als eerste lijn behandeling. De rationale van het gebruik van flebotomie of TE is correctie van hyperviscositeit bij verlaging van het hematocriet. Hierdoor neemt de microcirculatoire bloed flow toe en wordt de perfusie van het weefsel verbeterd.

Vooraf bij patiënten met acute trombo-embolie, ernstige microvasculaire complicaties of bloedingen, is TE een goed alternatief en heeft als voordeel dat in één keer isovolemisch het Ht kan worden gecorrigeerd.

Bij de oudere PV patiënt kan het risico van 500 mL bloedafname daarmee worden beperkt.

Bovendien kan een TE gecombineerd worden met een trombocytaferese indien een reductie van het aantal trombocyten geïndiceerd is. Als preoperatieve voorbereiding op een OK kunnen hiermee hemorrhagische complicaties worden voorkomen.

Bij patiënten met een hoog risico PV (Leeftijd >60 jaar, eerdere trombo-embolische complicatie en/of leukocytose >15 x 10<sup>9</sup>/l) bestaat er (naast flebotomie of TE) ook een indicatie voor cytoreductieve therapie.

## Beleid

Mannen en vrouwen met hyperviscositeitklachten met verhoogde hematocrietwaarden komen in aanmerking voor behandeling. De streefwaarde van het Ht na TE is 0,40 L/L voor vrouwen en 0,45 L/L voor mannen. Het bewerkte bloedvolume is gebaseerd op het totaal bloedvolume, initiële en gewenste hematocriet. De frequentie van behandelingen is afhankelijk van de aanwezigheid van klachten en/of de bereikte waarde van het hematocriet. Iatrogene ijzerdeficiëntie heeft een remmend effect op de erythropoïese. Acetylsalicylzuur is gebruikelijk als trombose profylaxe. Hydroxycarbamide (Hydrea®) en gepegyleerd interferon  $\alpha$  2a (Pegasys®) zijn de meest gebruikte cytoreductieve therapieën.

### Hereditaire Hemochromatose (Hereditary Hemochromatosis - ASFA indicatie categorie I)

Hereditaire Hemochromatose is een autosomaal recessief-erfelijke stoornis (C282Y/C282Y of C282Y/H63D mutatie in het HFE gen) in de ijzerstofwisseling, waarbij de resorptie van ijzer uit de tractus digestivus toegenomen is. Doordat het lichaam slechts weinig ijzer kan uitscheiden, stapelt zich ijzer in de verschillende organen, vooral in lever, pancreas, hart en gewrichten. Mits onbehandeld leidt ijzerstapeling uiteindelijk tot ontwikkeling van cirrose, diabetes, arthropathie, cardiomyopathie, hypogonadisme en huidpigmentaties.

Het afnemen van het serumijzer in patiënten met een hereditaire hemochromatose (“ontijzeren”) wordt in de regel door middel van flebotomieën verricht. Hierbij wordt gestreefd naar een ferritine waarde van 50  $\mu\text{g/L}$ . Gerandomiseerde studies laten echter een hogere effectiviteit en kostenbesparend effect zien bij het toepassen van TE in de initiële fase van de behandeling (“ontijzeringsfase”).

## Beleid:

Bij de initiële behandeling van hereditaire hemochromatose wordt eens per 2-3 weken een TE uitgevoerd. Tijdens elke procedure wordt 300-800 mL erythrocyten verwijderd, afhankelijk van totaal bloedvolume en hemoglobine waarde van elke individuele patiënt. Het post-procedure hematocriet mag niet dalen onder 0,30 L/L. De minimaal gewenste pre-procedure hematocriet waarde is 0,35 L/L. Er wordt bij voorkeur naar een hematocriet waarde van 0,32-0,34 L/L gestreefd. Bij afnames boven 500 mL of bij hemodynamisch instabiele patiënten kan het tijdens de procedure afgenomen volume aan erythrocyten vervangen worden door een substitutie vloeistof. Het volume van de substitutievloeistof is afhankelijk van de cardiovasculaire status van elke patiënt en bedraagt 1/3 tot het volledige volume van de verwijderde erythrocyten. Na het bereiken van een ferritine waarde tussen 50- 100  $\mu\text{g/L}$  volgt een onderhoudsbehandeling met een frequentie van 3-6 flebotomieën of 1-2 TE's per jaar.



*Secundaire erythrocytosis (Polycythemia Vera; Erythrocytosis - ASFA indicatie categorie I, respectievelijk Categorie III)*

Bij een secundaire polyglobulie is er sprake van een *secundairy erythrocytosis ASFA indicatie categorie III*) verhoogd hematocriet als gevolg van een rode bloedcel overproductie, veelal veroorzaakt door chronische hypoxie bij cardiopulmonale aandoeningen. Een andere zeldzame oorzaak van secundaire polyglobulie is een erytropoëtine producerende niertumor. Patiënten met secundaire polyglobulie ervaren hyperviscositeitsklachten pas vanaf een Ht 0,55 – 0,60 L/L. Behandeling is gericht op het herstellen van de onderliggende oorzaak. Indien behandeling van de hyperviscositeitsklachten gewenst is, wordt gestreefd naar een Ht 0,50 – 0,52 L/L voor pulmonale hypoxie en 0,55 – 0,60 L/L voor cyanotische congenitale hartafwijkingen. Meestal is hiervoor maar één procedure nodig. Ten opzichte van flebotomie worden met TE langere behandelingsintervallen bereikt.

## 6. THERAPEUTISCHE ERYTROCYTENWISSEL DOOR MIDDEL VAN AFERESE

De Therapeutische Erythrocyten Wissel (RBCx, Red Blood Cell Exchange of wisseltransfusie) is de procedure waarbij erythrocyten van de patiënt worden afgenomen en vervangen door donorerythrocyten. Een RBCx procedure duurt gemiddeld 90 minuten. Een RBCx procedure kan als behandeling overwogen worden indien een groot percentage van de erythrocyten in korte tijd vervangen dient te worden.

Voornaamste indicaties van RBCx in Nederland

- Sikkelcel ziekte
- Preventie anti-RhD immunisatie

### Sikkelcel ziekte

Sikkelcelziekte is een chronische ziekte veroorzaakt door homozygotie voor het HbS gen waarbij een puntmutatie in  $\beta$ -globuline gen codeert voor een abnormaal hemoglobine (HbS). Wanneer dit afwijkende Hb gedeoxygeneerd wordt, heeft het de neiging te polymeriseren, waardoor de erythrocyten hun elasticiteit verliezen en sikkelcellen ontstaan (sickling). Daarnaast spelen stollings-, leukocyten- en trombocytenactivatie een rol. Patiënten met een sikkelcelaanval (crise) presenteren zich vaak met zeer hevige (bot)pijnen, waarvoor krachtige pijnstilling noodzakelijk is. Daarnaast leidt het sikkelen tot hemolyse en anemie. Door aggregatie van gesikkelde erythrocyten ontstaan afsluitingen in de kleine vaten met infarcering tot gevolg (Vaso Occlusieve Events). Luxerende factoren zijn onder andere hypoxie, acidose, dehydratie, hyper- of hypothermie en overmatige inspanning maar ook anemie veroorzaakt door een aplastische crise t.g.v. een ParvoB19-infectie (met reticulopenie) of lever en/of miltsequestratie. Ook bij patiënten met gecombineerde heterozygote hemoglobinopathieën (HbS/  $\beta$  thalassemie of HbS/C) komen sikkelcelcrisen voor. Naast de acute pijnaanvallen, kenmerkend voor deze ziekte, zijn er tal van andere ernstige acute complicaties zoals CVA, acute chest syndrome (ACS=nieuw infiltraat +thoracale pijn + dyspnoe/hypoxie met  $PO_2 < 60$  mmHg volwassenen en  $< 70$  mmHg kind) en sepsis, en ontwikkelen patiënten chronische orgaanschade. Tijdens een acute episode overlijdt 40%. De piek van overlijden ligt bij een leeftijd van 1-3 jaar. Bij priapisme is een (wissel)transfusie niet geïndiceerd (conclusie 4.4.1.5 Richtlijn Bloedtransfusie 2011). Een RBCx procedure heeft belangrijke voordelen:

- een snelle reductie van het HbS
- zonder stijging van het Ht (en dus zonder stijging van de viscositeit)
- en een verminderde ijzerbelasting

NB Bij het geven van bloedtransfusie aan patiënten met sikkelcelziekte dient men er op toe te zien dat het Hb  $< 6.5$  mmol/L blijft ten einde hyperviscositeit te voorkomen. Daarnaast dient men ter voorkoming van de vorming van erythrocytantistoffen rekening te houden met een specifieke selectie van erythrocytantigenen bij de keuze van het donorbloed (aanbeveling 4.4.1.1 Richtlijn Bloedtransfusie 2011).

Een acute RBCx is geïndiceerd bij:

1. Een acuut chest syndrome (ACS) met hypoxie en (dreigende) respiratoire insufficiëntie (*Sickle cell disease, acute - ASFA indicatie categorie II*; Richtlijn bloedtransfusie 2011: aanbeveling 4.4.1.2: “ACS en PO<sub>2</sub> <60 mmHg bij volwassenen en <70 mmHg bij kinderen dan RBCx”).
2. Acuut cerebrovasculair accident (*Sickle cell disease, acute - ASFA indicatie categorie I*).
3. Sikkelcelcrisis met multiorgaanfalen (*Sickle cell disease, acute - ASFA indicatie categorie III*; Richtlijn Bloedtransfusie 2011 aanbeveling 4.4.1.4: Twee orgaansystemen dysfunctie met vaso-occlusieve crise dan RBCx).

Voor (wissel)transfusie wegens acute pijnlijke vaso-occlusieve crise zonder orgaancomplicatie bestaat geen empirische onderbouwing.

Een electieve RBCx kan worden overwogen bij:

1. Zwangerschap: bij een meerlingzwangerschap of een gecompliceerde zwangerschap in de voorgeschiedenis (*Sickle cell disease, non-acute - ASFA indicatie categorie II*).
2. Ter voorbereiding op een hoogrisico ingreep (cardiovasculaire chirurgie en thoracotomie). Als preoperatieve maatregel bij een intermediate risk chirurgische ingreep volstaat een top-up transfusie. Voor beide maatregelen geldt een streef Hb van 6,0 mmol/L (*Sickle cell disease, non-acute - ASFA indicatie categorie III*, Richtlijn Bloedtransfusie 2011 aanbeveling 4.4.2.1).

Een chronisch wisseltransfusie beleid (elke 3-4 weken RBCx voor fraction remaining cells (FRC) <30% en om 4-5 weken voor FRC <50%) is geïndiceerd bij:

- a. Een afwijkende cerebrale perfusie bij kinderen als gemeten door middel van een Transcranieel doppler onderzoek.
- b. Ter preventie van (recidief) CVA (*Sickle cell disease, non-acute - ASFA indicatie categorie I*).
- c. Ter preventie van een recidief acuut chest syndroom.
- d. Bij patiënten met frequente vaso-occlusieve crises, die niet reageren op een behandeling met hydroxyurea (*Sickle cell disease, non-acute - ASFA indicatie categorie II*).

Als richtsnoer voor wisseltransfusies worden meestal aangehouden een streef FRC < 30% en een Ht van 0,30 L/L. Om irregulaire antistofvorming te voorkomen worden CcEe, Kell en Fy(a) compatibele erythrocyten gegeven. Daarnaast verdient het aanbeveling om Jk(b)-, S- en s- negatieve erythrocyten te geven aan patiënten die zelf negatief zijn voor deze antigenen (in volgorde van belang). Tevens wordt het Parvo-beleid gevolgd (Richtlijn Bloedtransfusie aanbeveling 3.7.2 en 4.4.2.4.3).

Om het doel te bereiken zijn meestal 4 – 6 E RBC's voldoende. Een handige tool voor het individueel per patiënt berekenen van het wisselvolumen is de door TerumoBCT gepubliceerde app “RBCx calculation tool”.

Bij kinderen, klinisch instabiele en/of ernstig anemische patiënten kan voorafgaand aan een RBCx het afereseapparaat geprimed worden met een eenheid RBC.

Bij (wissel)transfusies dient een Hb boven de 6,5 mmol/L i.v.m. hyperviscositeit te worden vermeden.

*Preventie van immunisatie tegen het Rhesus (D)-antigeen (Red cell alloimmunization, prevention and treatment - ASFA indicatie categorie III)*

Bij Rhesus (D)-negatieve vrouwen jonger dan 45 jaar bij wie geen Rhesus (D)-antistoffen aanwezig zijn, wordt na een abusieve Rhesus (D)-positieve erythrocyten- of trombocytentransfusie, indien nodig, 100 IE anti-Rhesus (D) immunoglobine per mL getransfundeerde erythrocyten toegediend. Wanneer de hoeveelheid getransfundeerde erythrocyten groter is dan 10 mL/kg lichaamsgewicht, kan de toe te dienen hoeveelheid anti-Rhesus D immunoglobuline een significante hemolytische transfusiereactie teweeg brengen.

Met een RBCx kan zowel het risico op een ernstige hemolyse als de dosis toe te dienen Rhesus D immunoglobuline gereduceerd worden. Bij de wissel dienen donorerythrocyten geselecteerd te worden die bloedgroep AB0, Rhesus (CcDEe), Kell, Jk(a), Fy(b) en Ss compatibel zijn. De behandeling dient zo snel mogelijk na de transfusie, maar bij voorkeur binnen 48 uur na het voorval plaatsvinden.

## 7. THERAPEUTISCHE TROMBOCYTENREDUCTIE DOOR MIDDEL VAN AFERESE

Therapeutische trombocytoreductie (TT) is de procedure waarbij trombocyten bij een patiënt worden afgenomen, met plasmavervangingsmiddel als substituuat voor het afgenomen volume. In uitzonderlijke situaties, bij patiënten met ernstige symptomatologie ten gevolge van een primaire trombocytose, kan TT overwogen worden als (aanvullende) behandeling om het trombocytental snel te laten dalen. Er is geen plaats voor TT bij een reactieve trombocytose. Een TT procedure duurt gemiddeld 180 minuten.

### Trombocytose

Wanneer het aantal trombocyten hoger is dan  $450 \times 10^9/L$ , is er sprake van een trombocytose. In verreweg de meeste gevallen (>80%) zal het gaan om een zogenaamde **reactieve trombocytose**, ook wel secundaire trombocytose genoemd. Hierbij is sprake van een verhoogd aantal normaal functionerende trombocyten t.g.v. een onderliggende oorzaak, bijvoorbeeld: infectie, ontsteking, ijzeregebrek, maligniteit, hypo-/asplenie of regeneratie bij anemie door bloeding of hemolyse. Deze normaal functionerende trombocyten predisponeren niet tot een verhoogd risico op bloedingen of trombose. Bij secundaire trombocytose is er geen plaats voor TT (*Thrombocytosis - ASFA categorie III*).

In een minderheid van de trombocytose gevallen is er sprake van een **primaire trombocytose** in het kader van een myeloproliferatieve aandoening zoals:

- essentiële trombocytose (ET)
- polycythemia vera (PV)
- chronische myeloïde leukemie (CML)
- primaire myelofibrose (PMF)

Bij een primaire trombocytose zijn de trombocyten ook functioneel afwijkend en kunnen deze wel een verhoogd risico op trombose en/of bloedingen geven.

### *Essentiële Trombocytose.*

Essentiële trombocytose (ET) behoort samen met polycythemia vera (PV) en primaire myelofibrose (PMF) tot de Philadelphia chromosoom-negatieve myeloproliferatieve aandoeningen. Het is een relatief zeldzame aandoening met een geschatte incidentie van 0,2-2,3 per 100.000 inwoners per jaar. De ziekte manifesteert zich meestal in patiënten tussen 50-60 jaar, iets meer bij vrouwen dan bij mannen. Bij 50-60% van de ET patiënten kan een JAK2 V617F mutatie aangetoond worden, bij 30% een CALR mutatie en bij 3% een MPL mutatie. Ongeveer 12% van de patiënten heeft geen van deze 3 mutaties (tripel negatief).

Patiënten met ET hebben een verhoogd risico op het optreden van trombo-embolische complicaties, veroorzaakt door meerdere factoren. Dit kan ingeschat worden met de IPSET criteria (zie onder), waarbij ook de klassieke cardiovasculaire risicofactoren zoals roken, hypertensie, hypercholesterolemie en diabetes mellitus worden meegenomen.

## IPSET criteria voor trombose risico

Risico factor	HR	score
Leeftijd >60 jaar	1.50	1
Cardiovasculaire risicofactoren	1.56	1
Eerdere trombo-embolische complicatie	1.93	2
JAK2V617F mutatie	2.04	2
<i>Laag risico score 0-1; Intermediair risico 2; Hoog risico ≥ 3.</i>		

ET kan ook een verhoogde bloedingsneiging geven, veelal een gevolg van verworven von Willebrand ziekte (VvWD). Dit is vooral het geval bij zeer hoge trombocytentellingen van  $>1.000-1.500 \times 10^9/L$ .

De behandeling van ET is gericht op het voorkomen van trombo-embolische complicaties en bloedingen en kan bestaan uit trombocyt aggregatieremming al dan niet gecombineerd met cytoreductieve therapie:

### Aanbevelingen trombocyt aggregatieremming:

- Alle patiënten met ET tenzij bloedingsneiging of VvWD: (SORT A)  
Acetylsalicylzuur 80 mg / carbasalaatcalcium 100 mg per dag
- Op indicatie: (SORT C)  
Indien patiënt <60 jaar en 0 punten bij IPSET, overweeg geen trombocyt aggregatieremming  
Indicaties voor start cytoreductieve therapie en behandelgoal:
- Leeftijd >60 jaar, streef trombocyt waarde  $<400 \times 10^9/L$  (SORT B)
- (doorgemaakt) trombo-embolische complicatie, streef trombocyt waarde  $<400 \times 10^9/L$  (SORT B)
- Trombocyt  $>1.500 \times 10^9/L$  of VvWD, streef verlagen trombocyt en/of remissie VvWD (SORT C)
- Symptomatische splenomegalie, streef verminderen klachten splenomegalie (SORT C)
- ET gerelateerde symptomen die niet verbeteren na start trombocyt aggregatieremming (SORT C)

Veel gebruikte middelen zijn: hydroxycarbamide (Hydrea®), gepegyleerd interferon  $\alpha$  2a (Pegasys®) en anagrelide.

### **Indicaties TT**

#### *Trombocytose (Thrombocytosis - ASFA categorie II indien symptomatisch en III indien profylactisch).*

In het algemeen is er voldoende tijd om het effect van cytoreductieve therapie af te wachten. In de richtlijn 'Essentiële trombocytemie' van de HOVON werkgroep CML/MPN (2018) wordt TT dan ook niet als behandeloptie genoemd. In de literatuur zijn er wel case reports die snelle verbetering van symptomen en trombotische/bloedingscomplicaties beschrijven bij ET die niet reageert op eerstelijns

cytoreductieve therapie. Ook zijn er case reports waar TT gebruikt wordt ter voorkoming van rebound trombocytose na splenectomie of in de zwangerschap bij high risk ET/PV patiënten ter voorkoming van recurrent fetal loss.

De ASFA richtlijn stelt dat electieve TT ook overwogen kan worden als cytoreductie bij patiënten met een verhoogd risico op een grote bloeding bij wie hydroxycarbamide is gecontraïndiceerd (bijv. in de zwangerschap) of in situaties waarbij snelle cytoreductie gewenst is (bijv. bij spoed chirurgie).

#### Beleid

TT kan in uitzonderlijke gevallen overwogen worden en dient dan uitsluitend te worden ingezet als overbrugging totdat cytoreductieve therapie effectief is.

Wissel 1,5-2x TBV. Elke TT verlaagt het aantal trombocyten met 30-60%. AC ratio 1:6-12. Heparine vermijden (kan ex-vivo plaatjes klontering geven).

In de regel wordt dagelijks aferese toegepast tot het aantal trombocyten is gedaald tot de streefwaarde.

Bij acute trombohemorrhagische events is het streven een normaal trombocytengetal ( $<350-450 \times 10^9/L$ ). Handhaaf een normaal trombocytengetal tot het moment dat cytoreductieve therapie effectief wordt.

Streefwaarden bij profylaxe bij hoog-risico patiënten die zwanger zijn, chirurgie moeten ondergaan of post-splenectomie moeten op individuele basis worden vastgesteld, afhankelijk van de voorgeschiedenis van patiënt m.b.t. trombose of bloeding bij specifieke trombocyten aantallen. Bij ontbreken van een dergelijke klinische voorgeschiedenis kan een trombocytengetal van  $\leq 450-600 \times 10^9/L$  worden nagestreefd.

Relatieve contra-indicatie: Hb lager dan 5,0 mmol/L

Een verlies van 10 tot 20% van de erythrocyten tijdens een TT procedure is normaal. De veiligheidsmarge moet zodanig zijn, dat de patiënt een eventueel erythrocytenverlies van 20% van de startwaarde kan verdragen.

Bij een Hb van 5,0 mmol/L (voor procedure) kan de behandelaar in de loop van de procedure RBCs voor een deel als vervangingsvloeistof te gebruiken (bijvoorbeeld 2 eenheden RBCs).

Wisselvloeistof: albumine 4%

## 8. THERAPEUTISCHE AFERESE BIJ KINDEREN

Het is algemeen geaccepteerd om indicaties voor het verrichten van een therapeutische afereseprocedure bij een volwassene ook te hanteren voor kinderen. Echter kinderen vormen een speciale groep zodra zij in aanmerking komen voor therapeutische aferese procedures. Er dient rekening gehouden te worden met gelimiteerde mogelijkheden voor een adequate veneuze toegang (kleine vaten), het relatief kleine totaal bloed volume (TBV; vuistregel TBV = 80 mL/kg) in combinatie met het in het aferese apparaat aanwezige bloedvolume, de grotere gevoeligheid voor hypocalciëmie bij kinderen en tenslotte speciale aandacht voor de kleine patiënt (bijvoorbeeld het gebrek aan medewerking, grotere beweeglijkheid).

### Totaal Bloed Volume (TBV) berekeningen:

- neonaten = 85/90 mL/kg
- zuigelingen en kleine kinderen = 80 mL/kg
- oudere kinderen / adolescenten en volwassenen = 70 mL/kg

### De formules zijn als volgt:

Totaal Bloed Volume = volume/kg × kg lichaamsgewicht

Rode Cel Volume = TBV × Ht

Plasma Volume = TBV × (1 – Ht)

In deze formules wordt het hematocriet uitgedrukt als een fractie (0,4 in plaats van 40%).

Bijvoorbeeld: een kind van 18 kg en een Ht van 0,32 L/L is het TBV = 80 mL/kg × 18 kg = 1440 mL, RCV = 461 mL en het PV = 979 mL.

Voor een meer nauwkeurigere schatting van het TBV van een kind kan het “nomogram” (zie bijlage) [Linderkamp, 1977] gebruikt worden.

NB Afereseapparatuur berekent op basis van het ingeven van lengte en gewicht het TBV. Hiervoor wordt de formule volgens Nadler gebruikt. Echter omdat deze formule is gebaseerd op het berekenen van TBV's bij volwassenen, is de berekening van het TBV door de afereseapparatuur bij kinderen met een leeftijd beneden de 10 jaar en/of een lichaamsgewicht van 25 kg niet betrouwbaar.

[McLeod BC 2010]

Bij aferese procedures dient rekening gehouden te worden met het vulvolume van de wegwerpdisposable. Afhankelijk van de procedure en de gebruikte disposable is het gemiddelde extra corporele volume (ECV) ongeveer 300 mL. Dit volume is te groot voor met name kleine kinderen. Afhankelijk van het bloedvolume van het kind en het op basis van de gebruikte disposable te verwachten ECV is een zogenaamde ‘blood prime’ nodig. Dit betekent dat indien het ECV ≥10% zal bedragen, de aferese set voorafgaande aan de procedure met donorbloed wordt gevuld. De huidige afereseapparatuur past het Ht van standaard donorbloed (circa 0,6 L/L) aan, maar indien gewenst



kan het gebruikte donorbloed met een gelijk hematocriet aan dat van het patiëntje gevraagd worden. Bij anemie kan overwogen worden een (iets) hogere Ht te nemen om de anemie te corrigeren. Het voorvullen van een afereseapparaat of een ECMO wordt gezien als een massale transfusie bij het kind. Om een stijging van het kaliumgehalte bij het patiëntje door de infusie te minimaliseren wordt daarom geadviseerd “relatief verse eenheden erythrocytenconcentraten” (<5-10 dagen oud) te gebruiken voor priming van de systemen. [Diab 2015]

Om praktische redenen kunnen aferese procedures bij kinderen onderscheiden worden in 2 verschillende soorten procedures:

- A. ‘Volwassen-procedure’ voor kinderen >25 kg: deze kinderen worden als volwassene behandeld voor zover het de techniek en de protocollen betreft. De behandelend kinderarts moet goed inschatten of het kind het psychisch aan kan deze procedure te ondergaan.
- B. ‘Kinder-procedure’ voor kinderen <25 kg. Bij deze kinderen moet meer rekening gehouden worden met hun leeftijd en ontwikkelingsniveau en dient de procedure volgens speciale kinderprotocollen te worden uitgevoerd.

Bij kinderen is de belasting met het bij de aferese procedure gebruikte anticoagulans (Na-citraat) relatief groot en daarmee is er een vergroot risico op hypocalciëmie. De symptomen van hypocalciëmie zijn bij kinderen moeilijker herkenbaar. Monitoring van serumcalcium voor, tijdens en na de procedure is aangewezen. Bij verschillende aferese procedures krijgen kinderen altijd calciumgluconaat i.v. als profylaxe om symptomen van hypocalciëmie te voorkomen (bijvoorbeeld 10% calciumgluconaat (10 mL in 50 mL NaCl 0,9%) op pomp met infusiesnelheid 1 mL/kg/uur). Ook kan overwogen worden heparine aan de zak met ACD-A toe te voegen opdat minder citraat gebruikt wordt (7.500 IE Heparine Leo® (= 5.000 IE/mL) toevoegen aan zak ACD-A van 750 mL).

Bij kinderen dient de procedure zo isovolemisch mogelijk te verlopen. Voor de praktijk betekent dit dat altijd gebruik wordt gemaakt van een continuous flow aferesemachine met twee lijnen (een lijn voor de afname en een andere voor de teruggave). Bij een hoog collectievolume dient het vochtverlies dan ook aangevuld te worden. Vervangende vloeistoffen zijn voornamelijk albumine 4% en Omniplasma®. Bij een verlies aan erythrocyten kan ook transfusie van een (deel van een) eenheid RBC's overwogen worden, al dan niet via een extra intraveneuze toegangsweg (bijvoorbeeld een Y-systeem / kraantje op teruggave lijn).

Adolescenten en volwassenen kunnen zonder probleem een ECV van 15% verdragen. Voor (kleine) kinderen wordt bij voorkeur een maximaal EVC 10% van een TBV aangehouden. Door de hoge hartfrequentie met een laag slagvolume is compensatie van een bloedvolumeverlies verminderd ten opzichte van oudere kinderen en volwassenen.

De venen van kleine kinderen zijn niet geschikt voor het kaliber van de voor de procedure benodigde venapunctienaalden. In plaats daarvan wordt veelal een femoralis- of jugularis catheter met dubbel lumen ingebracht. Beide ‘lijnen’ van de aferese machine worden aan de catheter verbonden.

## 9. BIJWERKINGEN VAN THERAPEUTISCHE AFERESE

Aferese technieken zijn veilig en ernstige bijwerkingen zijn een uitzondering. Aferese is zoals bekend een techniek waarbij volbloed van een donors of patiënt wordt afgenomen, wordt bewerkt, één of meerdere bloedcomponenten worden verwijderd en de rest wordt aan de donor of patiënt teruggegeven. Wanneer het afgenomen volume dusdanig groot is dat dit medisch een gevaar voor de donor of patiënt oplevert, wordt het afgenomen volume gecompenseerd met infusievloeistoffen of met een bloedcomponent. Dit betekent dan ook dat tijdens een afereseprocedure bijwerkingen kunnen ontstaan door de afname, de bewerking, maar ook door de teruggave, al dan niet tezamen met volume compenserende vloeistoffen. Dit gehele proces vereist ook nog een tijdelijke ontstolling van het bloed van de donor of patiënt, wat ook weer voor bijwerkingen aanleiding kan zijn.

De symptomen kunnen geleidelijk beginnen of plotseling optreden. Het meest belangrijke aspect in de behandeling van deze complicaties is het stellen van de juiste diagnose, en identificatie van het onderliggende probleem.

Het optreden van een complicatie moet zorgvuldig geregistreerd worden.

In het algemeen zijn de volgende bijwerkingen van belang:

### 1. Hypocalciëmie

De meest voorkomende bijwerking (zelfs tot 50% afhankelijk van de uitgevoerde procedure) van afereseprocedures zijn paresthesieën (prikkeling in de mond of tinteling in de vingers) of een algemeen koud gevoel. De oorzaak daarvan is de (lichte) hypocalciëmie door het gebruik van natriumcitraat oplossingen als antistollingsmiddel. De klachten verdwijnen kort na de procedure of na het gebruik van calcium (tabletten of IV).

### 2. Onderkoeling

Onderkoeling kan worden voorkomen door toediening van retourvloeistoffen door een gevalideerd (bloed)verwarmingssysteem.

### 3. Hypo-of hypervolemie

De aferese apparatuur bewaakt de vochtbalans volgens de opgegeven instellingen. Handmatige controle van de vochtbalans tijdens de procedure voorkomt hypo-of hypervolemie door fouten van de aferesemachine met name in de elektronica. Een klein percentage (2%) van de patiënten kan duizelig worden, hypotensie krijgen of collaberen. De oorzaak is meestal een vasovagale reactie die eenvoudig te behandelen is.

### 4. Medicijngebruik

ACE-remmers kunnen tijdens plasmaferese procedures anafylactoïde reacties met hypotensie, flushing en soms shock uitlokken. Lage concentraties activatoren van het prekallikreïne/bradykinine systeem kunnen aanwezig zijn in albumine oplossingen of kunnen worden geactiveerd tijdens extracorporele circulatie. ACE-remmers vertragen het bradykinine katabolisme en dienen bij voorkeur 24 uur voor aferese te worden gestaakt.

Door plasmaferese worden plasma eiwitten verwijderd. Stoffen die aan plasma eiwitten gebonden zijn, dus ook eiwitgebonden geneesmiddelen, zullen tijdens een plasmaferese

verwijderd worden. In het algemeen dient gesteld te worden dat geneesmiddelen na beëindiging van de aferese procedure toegediend kunnen worden. Orale antistolling wordt door TPE (m.n. met Omniplasma®) volledig ontregeld; bij een absolute indicatie tot antistolling heeft hepariniseren de voorkeur.

#### 5. Transfusiereacties

Bij sommige procedures (bijvoorbeeld TPE en RBCx) worden bloedproducten als vervangingsvloeistof gebruikt. Het optreden van transfusiereacties dient te worden gemonitord. Patiënten die tijdens aferese Omniplasma® krijgen, hebben significant vaker, milde, allergische reacties. Transfusiereacties veroorzaakt door Omniplasma® dienen (naast aan het ziekenhuis) onmiddellijk aan de UTG arts te worden gemeld. Conform de farmacovigilantie dienen bijwerkingen van Omniplasma® binnen één werkdag aan de betrokken instanties te worden gemeld.

#### 6. Dysbalans in stollingsfactoren

Kort na een plasmaferese is er een reductie in stollingsfactoren tot 30-50% van de uitgangswaarde. 24 uur na de procedure zijn de meeste factoren weer verdubbeld, maar er is een relatief tekort aan stollingsinhibitoren, waaronder anti-thrombine. Na 2-3 dagen is er meestal een herstel opgetreden. Bij een aferesefrequentie groter dan drie keer per week dienen de stollingstijden te worden gemeten. Indien PT en APTT groter worden dan 1,5 maal de referentiewaarde of een fibrinogeen concentratie lager is dan 1,0 g/L dient Omniplasma® (gedeeltelijk) als vervangingsvloeistof te worden gebruikt. Bloedingen komen bij een fibrinogeen gehalte van > 1 g/L eigenlijk niet voor. Trombo-embolische complicaties als gevolg van anti-thrombine tekort zijn zeer zeldzaam. Orale antistolling wordt door TPE (m.n. met Omniplasma®) volledig ontregeld; bij een absolute indicatie tot antistolling heeft hepariniseren de voorkeur.

#### 7. Overig

In de literatuur zijn vele andere uiterst zeldzame complicaties beschreven zoals krampen (tetanie), pijn op de borst, lucht embolie, dyspnoe enz. Colloïdale middelen, zoals HES, die bij een leukocytenreductie en granulocytferese worden toegepast om scheiding van de leukocyten te bevorderen kunnen ernstige allergische reacties veroorzaken. Bij chronisch gebruik van HES treedt stapeling op. Dit is met name beschreven bij Pentastarch (HES met hoog moleculair gewicht). Dit is echter in Nederland niet verkrijgbaar. Daarnaast zijn er complicaties die samenhangen met het inbrengen en gebruik van centrale veneuze catheters (denk onder andere aan bloedingen en aneurysmata).

#### 8. Specifieke bijwerkingen bij behandeling van een bepaalde ziekte

- Bloeddruk dalen reeds bij gering extracorporeel volume bij Guillain Barré.
- Relatieve hypovolemie en hypotensie na behandeling van hyperviscositeit.
- Hyperviscositeit bij machinale erythrocytenreductie, waarbij grote volumina volbloed worden afgenomen en alleen erythrocyten worden geretourneerd en het hematocriet onvoldoende wordt gemonitord (m.n. bij malaria tropica).

## 10. PROCEDURE AANVRAAG THERAPEUTISCHE AFERESE

### 10.1. Aanvraag

Aanvragen voor therapeutische aferese procedures kunnen spoed of niet-spoed zijn.

Bij aanvragen wordt door de aanvrager (=behandelend arts) de dienstdoende transfusiearts/-specialist van de Unit Transfusiegeneskunde (UTG) van Sanquin Bloedbank benaderd. Hiertoe beschikt Sanquin 7 dagen per week over een 24 uur bereikbaarheidsdienst. De dienstdoende UTG arts bespreekt met de aanvrager het verzoek om de uitvoering van een therapeutische aferese procedure. Deze aanvraag dient schriftelijk door de aanvrager te worden bevestigd door middel van een aanvraagformulier (<https://www.sanquin.org/nl/producten-en-diensten/transfusiegeneskunde/aferese/therapeutische-aferese>). Therapeutische aferese procedures door Sanquin kunnen tussen 06:00 en 23:00 uur gestart worden.

### 10.2. Verantwoordelijkheden, overeenkomst met het ziekenhuis

De respectievelijke verantwoordelijkheden, waaronder die van de Sanquin arts en de behandelend arts, zijn vastgelegd in een behandelovereenkomst ('therapeutische aferese in het ziekenhuis') met het ziekenhuis. Zij worden in het kort nog eens besproken tijdens het aanvraagproces voor de therapeutische aferese.

Therapeutische afereses kunnen op verzoek van de behandelaar in een afnamelocatie van Sanquin plaatsvinden als het een plasmaferese of cytaferese betreft waarbij er geen bloedproducten zoals plasma of erythrocyten worden toegediend. De behandelend arts verklaart op het Aanvraagformulier Therapeutische Aferese / bloedafname op afnamelocatie Sanquin dat de gezondheidssituatie van de patiënt het toelaat om in een extramurale setting te afereren. Ook voor deze therapeutische afereses moet een behandelovereenkomst zijn afgesloten (meestal geïntegreerd in behandelovereenkomst in het ziekenhuis). De Sanquin-arts draagt medische verantwoordelijkheid voor de patiënt gedurende het verblijf in de afnamelocatie.

### 10.3. Opleiding, nascholing en bekwaamheden

De UTG van Sanquin Bloedbank is verantwoordelijk voor een juiste status van opleiding (bevoegdheid), nascholing en bekwaamheid van de UTG artsen die met kennis van therapeutische aferese de behandelend artsen adviseren, dan wel in geval van therapeutische aferese in de bloedbank verantwoordelijk zijn voor de patiënt. Opleiding (bevoegdheid) wordt vastgelegd in het Sanquin opleidingsplan, en nascholing en bekwaamheid wordt gedocumenteerd in de portfolio van de betreffende UTG arts. De UTG portefeuillehouder aferese is verantwoordelijk voor de juiste uitvoering. Bovenstaande is ook van toepassing indien de UTG portefeuillehouder aferese de medische taken betreffende therapeutische aferese aan donorartsen werkzaam bij Sanquin overdraagt.

De UTG van Sanquin Bloedbank, in samenwerking met de unit Donorzaken, is verantwoordelijk voor een juiste status van opleiding (bevoegdheid), nascholing en bekwaamheid van de paramedisch geschoolde aferesemedewerkers die de therapeutische aferese procedures in technische zin uitvoeren. Opleiding (bevoegdheid) wordt vastgelegd in het Sanquin opleidingsplan, en nascholing en bekwaamheid wordt gedocumenteerd in de portfolio van de betreffende aferese medewerker. De

manager Donorzaken en de UTG portefeuillehouder aferese zijn respectievelijk hiërarchisch c.q. medisch verantwoordelijk voor de juiste uitvoering.

#### 10.4. Verslaglegging

Van alle therapeutische afereses wordt een procedureverslag bijgehouden, dat door de aferese-medewerker, opdrachtgevend behandelend arts en de opdrachtgevend UTG arts wordt afgetekend.

#### 10.5. Registratie bijwerkingen

Alle bijwerkingen van therapeutische afereses worden op het procedureverslag en in de WAA registry vastgelegd. Indien sprake is van een ernstige ongewenste bijwerking of ernstig ongewenst voorval wordt zo spoedig mogelijk de behandelend arts én de Sanquin arts op de hoogte gebracht en wordt er conform de richtlijn Meldingen van Incidenten aan de Raad van Bestuur gehandeld. Jaarlijks wordt door de UTG portefeuillehouder aferese of diens gedelegeerde een overzicht gemaakt van de geregistreerde bijwerkingen van de therapeutische afereses volgens een landelijk uniforme systematiek.

#### Telefoonnummers dienstdoende UTG-arts Sanquin Bloedbank

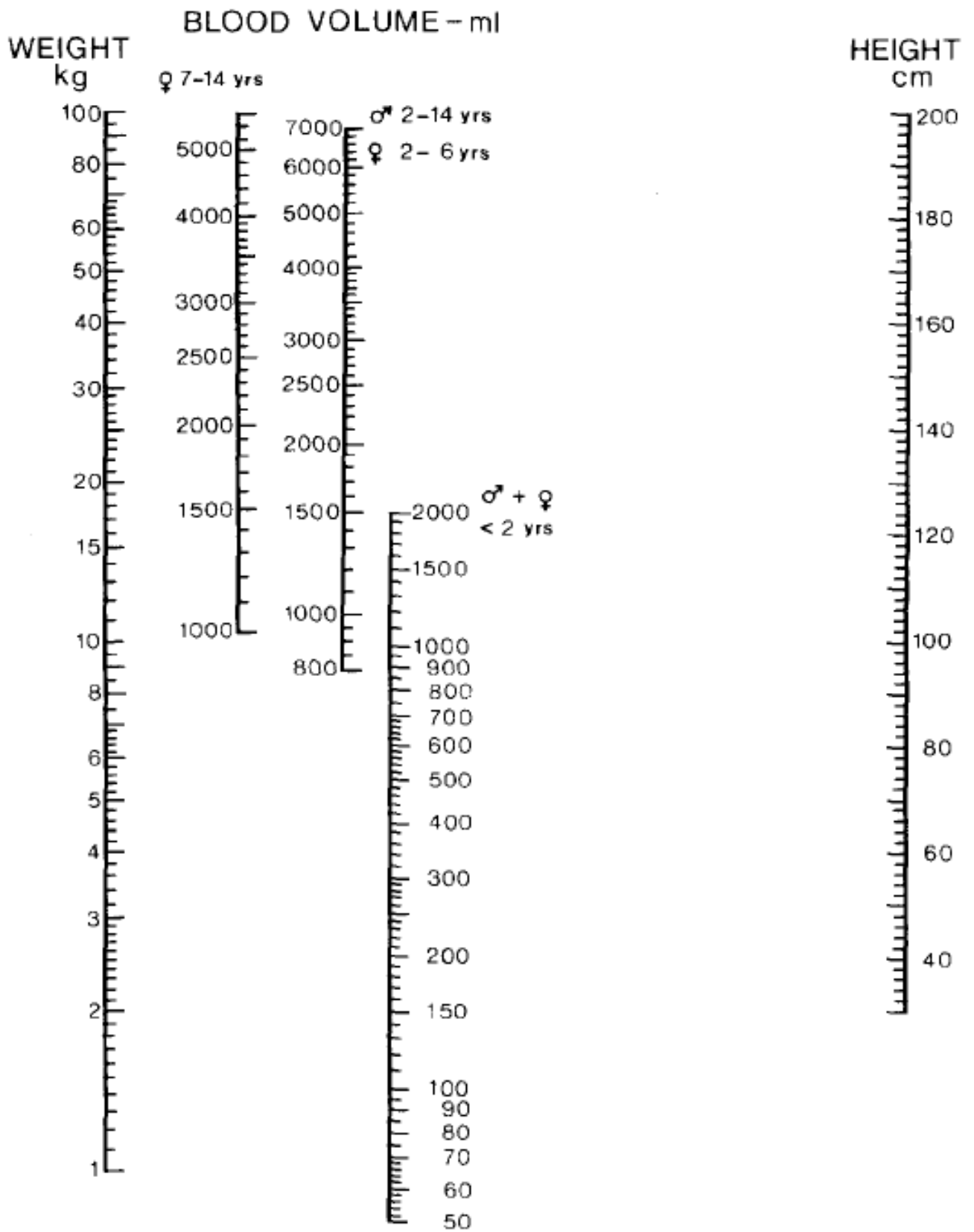
Regio	24-uur per dag
Noordoost	020 – 5123050
Noordwest	020 – 5123010
Zuidoost	020 – 5123013
Zuidwest	020 – 5123014

## 11. REFERENTIES

Voor actuele referenties per ziektebeeld wordt verwezen naar de meest actuele versie van de in het Journal of Clinical Apheresis gepubliceerde ASFA richtlijnen voor therapeutische aferese door Anand Padmanabhan in 2019).

- Diab YA, Wong CC, Luban NLC. Massive transfusion in children and neonates. BJH 203;161:15-26.
- Linderkamp O, Versmold HT, Riegel KP, and Betkeet K. Estimation and prediction of blood volume of infants and children. Europ J Pediat 1977;125:227-234.
- McLeod BC (editor). Apheresis: Principles and Practice, 3rd edition. AABB Press, Bethesda, Maryland, 2010.
- Netelenbos T. Hyperleukocytose: is er een rol voor blastaferese? Ned Tijdschr Hematol 2019;16:390-395.
- Novotny JR et. al. Grading of symptoms in hyperleukocytic leukaemia: a clinical model for the role of different blast types and promyelocytes in the development of leukostasis syndrome. Eur J Haematol 2005;74:501-510.
- NVVH/NfN Richtlijn voor behandeling van patiënten met trombotische microangiopathie 2019 van de “Werkgroep niet-oncologische hematologie van de Vereniging voor Hematologie Nederlandse Federatie voor Nefrologie.
- Padmanabhan A, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice— Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eight Special Issue. J Clin Apher 2019;34:171–354.
- Pearson TC, et al. Interpretation of measured red cell mass and plasma volume in adults: Expert Panel on Radionuclides of the International Council for Standardization in Haematology. Br J Haem 1995;89:748-756.
- Richtlijn “Essentiele Trombocytemie (ET) 2018” van de HOVON werkgroep CML/MPN.
- Zundert, AAJ van, et al., Volume Therapy. Is there a *colloïdeal* solution? CPD Anaesthesia 2006; 8: 131-149.

12. BIJLAGE



### 13. DEFINITIES EN AFKORTINGEN

TERM	OMSCHRIJVING
ACS	Acute Chest Syndrome
ACD-A	Oplossing van zuur, natriumcitraat en dextrose gemengd volgende specifieke verhoudingen beschreven als “formule A”. Wordt gebruikt ala anticoagulans vloeistof
ACE	Angiotensine convertie enzym
ADAMTS13	“A disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13” – knipeiwit voor von Willebrandfactor
Aferese	Afname procedure waarbij de bestanddelen van bloed van elkaar gescheiden worden met als doel één of meerdere componenten selectief bij een donor af te nemen of bij een patiënt te verwijderen
aHUS	Atypische HUS
AIDP	Acute Inflammatoire Demyeliniserende Polyradiculoneuropathie
ALL	Acute Lymfatische Leukemie
AMML	Acute myelomonocytair leukemie
AML	Acute Myeloïde Leukemie
ANCA	Anti Neutrofiële Cytoplasma Antilichamen
Anti-AChR	Antistoffen gericht tegen de acetylcholinereceptoren
Anti-GBM	Antistoffen gericht tegen de glomerulaire basaal membraan
APL	Acute Promyelocyten Leukemie
APTT	Geactiveerde partiële tromboplastinetijd
ASFA Categorie	Categorie indeling door ASFA (American Society For Apheresis)
BAT	Bijzonder Afnameteam Sanquin Bloedbank
BMI	Body mass index
CAR-T cell	Chimeric antigen receptor T-cell – specifiek bewerkte T-cel
CD	“Cluster of differentiation” protocol dat specifieke celoppervlakte antigenen identificeert
CD3	Specifieke T-cel
CD34	Hematopoëtische stam cel
CIDP	Chronische Inflammatoire Demyeliniserende Polyradiculoneuropathie
CLL	Chronische Lymfatische Leukemie
CML	Chronische Myeloïde Leukemie
CVA	Cerebro vasculair accident
DIC	Diffuse intravasale stolling
ECV	Extra corporele volume
ET	Essentiële Trombocytose
FRC	Fraction remaining cells
FSGS	Focale segmentale glomerulosclerose
GBM	Glomerulo basaal membraan
GMP	Good manufacturing practices
GPA	Granulomatose met polyangiitis



<b>TERM</b>	<b>OMSCHRIJVING</b>
GPG	Good practice guidelines
Hb	Hemoglobine gehalte
HbS	De (afwijkende, ziekmakende) vorm van hemoglobine bij sikkelcel anemie patiënten of dragers van het sikkelcel gen.
HES	Hydroxy ethyl starch oplossing – gebruikt als plasmavervangend middel
HOVON	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland. Deze stichting houdt zich bezig met het verbeteren en bevorderen van behandelmethoden voor volwassen patiënten met hematologische oncologische ziekten.
Ht	Hematocriet
HUS	Hemolytisch Uremisch Syndroom
IgA	Immunoglobuline type A
IgG	Immunoglobuline type G
IgM	Immunoglobuline type M
IPSET criteria	Prognostische score voor overleving in essentiële trombocytose
IV	Intraveneus
IVIg	Intraveneus Immunoglobuline
JACIE/FACT	Joint accreditation committee ICST / EBMT – Foundation for the accreditation of cellular therapy
Leukostase	Circulatiestoornis als gevolg van hyperleukocytose
LDH	Lactaat dehydrogenase
MCS+	Afereseapparaat van Haemonetics
MS	Multiple sclerose
NMO	Neuromyelitis Optica
Plasmawissel / Therapeutische Plasma Exchange	Procedure waarbij plasma of (ziekmakende) elementen daarin worden verwijderd bij patiënten en vervangen door een plasmavervangingsmiddel zoals Albumine, NaCl 0,9%, plasma van donors (Omniplasma®), of een andere vloeistof.
PT	Prothrombinetijd
PV	Polycythemia vera
RBC	Rode bloedcellen
RBCx	Therapeutische Erythrocyten Wissel (Red Blood Cell exchange), procedure waarbij erythrocyten worden verwijderd bij patiënten, met als substitutie donor erythrocyten.
Sanquin arts	Arts van medische donorzaken met aferese als aandachtsgebied of arts van de unit transfusiegeneskunde.
SLE	Systemische lupus erythematoses
Spectra Optia	Afereseapparaat van Terumo BCT
SOP	Standard operating procedure (werkprocedure)
STEC-HUS	HUS veroorzaakt door Shigatoxine producerende Escherichia coli
TA	Therapeutische Aferese
TBV	Totaal Bloed Volume
Therapeutische aferese	Aferese procedure, die bij een patiënt wordt verricht als onderdeel van een curatief of palliatief behandelingsplan.

<b>TERM</b>	<b>OMSCHRIJVING</b>
TE	Therapeutische erythrocytaferese, procedure waarbij erythrocyten worden verwijderd bij patiënten, met als substitutie een plasmavervangingsmiddel.
TL	Therapeutische leukocytaferese, procedure waarbij leukocyten worden verwijderd bij patiënten.
TLR	Therapeutische Leukocyten Reductie
TLS	Tumor Lysis Syndroom
TMA	Trombotische Microangiopathie
TTP	Trombotische Trombocytopenische Purpura
TPE	Therapeutische Plasmawissel (Exchange): Procedure waarbij plasma of (ziekmakende) elementen daarin worden verwijderd bij patiënten en vervangen door een plasmavervangingsmiddel zoals Albumine, NaCl 0,9%, plasma van donors (Omniplasma®), of een andere vloeistof.
TPV	Totaal plasma volume
TT	Therapeutische trombocytaferese, procedure waarbij trombocyten worden verwijderd, met als substitutie plasmavervangingsmiddel.
UL-vWF	Grote multimeren (ultra large) van de von Willebrand factor
UMC	Universitair medisch centrum
UTG	Unit Transfusiegeneeskunde van Sanquin Bloedbank
VvWD	Verworven von Willebrand ziekte
vWF	Von Willebrand factor
WAA	World Apheresis Association
WBC	Witte bloedcellen