

Transfusietrammelant rondom allogene stamceltransplantatie

Transfusion troubles after hematopoietic stem cell transplantation

K.P.M. van Galen, M. Levitus, N. Som, M.A.M. Overbeeke en O. Visser

Samenvatting

Patiënten kunnen na allogene stamceltransplantatie (allo-SCT) een intensieve transfusiebehoefte ontwikkelen. Factoren die hierop van invloed zijn, kunnen te maken hebben met de stamcelbron, patiënt- en donorbloedgroep, en de wijze van conditionering. Specifieke transfusieproblematiek rondom allo-SCT hangt samen met verandering van de bloedgroep in geval van ABO-incompatibiliteit en het ontstaan van irregulaire antistoffen, waarbij zich massale transfusiebehoefte, verminderde transfusieopbrengst en ernstige hemolyse kunnen voordoen. Aan de hand van 3 casus wordt geïllustreerd dat onverwachte laboratoriumresultaten, zoals verandering van bloedgroep, positieve directe antiglobulinetest en cytopenieën kunnen worden gevonden na allo-SCT en dat hoge transfusiebehoefte en specifieke transfusieproblematiek kunnen ontstaan. De antistoffen die hierbij een rol spelen, kunnen meerdere oorzaken hebben, zoals achtergebleven antistoffen (isoagglutininen) van de patiënt tegen de bloedcellen van de donor of antistoffen van de donor gericht tegen de bloedcellen van de patiënt bij ABO-incompatibele allo-SCT. Ook kunnen irregulaire allo- of autoantistoffen moeilijkheden geven bij transfusie of stamceldonatie. Transfusieondersteuning bij allo-SCT-patiënten verdient speciale aandacht en zorgvuldigheid. Behalve een hoge mate van microbiologische en immunologische veiligheid door leukocytendepletie en bestraling, is selectie van de best passende bloedgroep vereist om de kans op transfusiegerelateerde complicaties te minimaliseren.

(Ned Tijdschr Hematol 2011;8:107-16)

Summary

Patients treated with hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) are not unlikely to require intensive blood component support which is, among other things, dependent on the compatibility and conditioning regimen of the HSCT. Transfusion difficulties, for instance massive transfusion requirements, transfusion refractoriness or severe hemolysis, coincide with the change of blood group after ABO-incompatible HSCT and the occurrence of antibodies. Illustrated by 3 cases, in this paper unexpected laboratory results such as change in blood group, positive direct antiglobulin test and cytopenias causing transfusion difficulties will be discussed. The role of patient or donor derived isoagglutinins against donor or patient type red blood cells in ABO-incompatible HSCT is clarified. Furthermore, we confer the allo- or autoantibodies that can occur and cause difficulties with transfusion or stem cell donation. Transfusion support in HSCT patients requires special consideration and policies in which, in addition to microbiological safety, a high degree immunologic safety by leukocyte depletion, gamma-irradiation and careful selection of the best compatible blood group is required to minimize the chance of adverse effects.

Auteurs: mw. drs. K.P.M. van Galen, hematoloog i.o., mw. dr. M. Levitus, klinisch chemicus, mw. N. Som, senior hoofdanaliste bloedtransfusiedienst, dhr. drs. O. Visser, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, VU medisch centrum, mw. drs. M.A.M. Overbeeke, stafid Sanquin diagnostiek, Sanquin Bloedbank. Correspondentie graag richten aan dhr. drs. O. Visser, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, VU medisch centrum, Postbus 7057, 1007 MB Amsterdam, tel.: 020 444 26 04, e-mailadres: o.visser@vumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: allogene stamceltransplantatie, allo-immunisatie, bloedgroep, hemolyse, transfusie

Key words: allo-immunisation, blood group, hematopoietic stem cell transplantation, hemolysis, transfusion

Inleiding

Patiënten kunnen na allogene stamceltransplantatie (allo-SCT) een intensieve transfusiebehoefte ontwikkelen. Vele factoren zijn hierop van invloed en kunnen zowel te maken hebben met de stamcelbron, patiënt- en donorbloedgroep, alsmede met de wijze van conditionering. Transfusieproblematiek rondom allo-SCT hangt samen met verandering van de bloedgroep in geval van ABO-incompatibiliteit en het bestaan van antistoffen of de vorming van nieuwe antistoffen. Massale transfusiebehoefte, verminderde transfusieopbrengst en ernstige hemolyse kunnen zich voordoen. De casus in de kaders illustreren en verlevendigen de mogelijke transfusieproblematiek rondom allo-SCT. De bespreking geeft u meer inzicht in deze materie en er volgen ook enkele praktische aanbevelingen.

Bespreking

Verandering van de bloedgroep na ABO-incompatibele allo-SCT

Ongeveer 40% van de allo-SCT-patiënten heeft een andere ABO-bloedgroep dan hun humane leukocyten-antigenen (HLA)-identieke donor. Bloedgroepincom-

patibiliteit kan 'major', 'minor' of 'bidirectioneel' zijn, afhankelijk van de ABO-bloedgroepcombinatie van patiënt ('host') en donor ('graft') (zie *Tabel 1*). Aangezien de levensduur van erythrocyten tot 120 dagen is, blijven na een incompatibele allo-SCT de eigen erythrocyten van de patiënt aanwezig, terwijl de erythrocyten van de stamcel donor de aanmaak geleidelijk overnemen.¹ Ook na bloedtransfusie blijven getransfundeerde donorerythrocyten tot 3 maanden aanwezig. Na een incompatibele allo-SCT is het vrijwel onmogelijk om volledig ABO-identiek te transfunderen, zodat bloedproducten meestal gemismatchte ABO-antigenen of antistoffen (anti-A en/of anti-B) zullen bevatten. Hierdoor is vaak enige tijd een gemengde celpopulatie aanwezig ('mixed field') en kunnen er zelfs meerdere bloedgroepen naast en na elkaar bestaan, zoals wordt geïllustreerd in *Casus A* (zie kader *Casus A* en *Figuur 1*).

Rol van isoagglutininen

In het plasma zijn normaal gesproken natuurlijk voorkomende immuunglobuline (Ig)M-antistoffen aanwezig, gericht tegen de antigenen van het ABO-systeem, die ontbreken op de erythrocyten (anti-A en/

Tabel 1. ABO-bloedgroep incompatibiliteit bij allogene stamceltransplantaties.

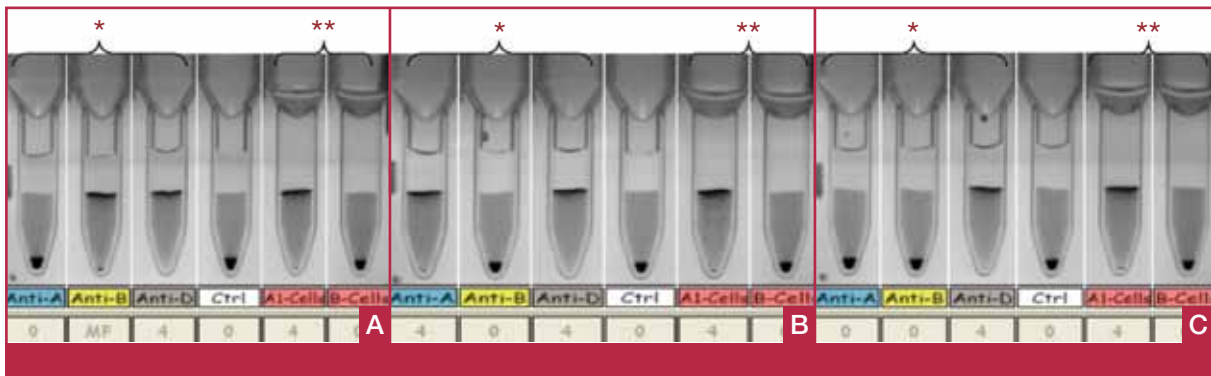
		Pt BG A	Pt BG B	Pt BG AB	Pt BG O
		anti-B tegen donor	anti-A tegen donor	geen antistoffen	anti-A en -B tegen donor
donor BG A	anti-B tegen pt	-	+	-	+
		-	+	+	-
donor BG B	anti-A tegen pt	+	-	-	+
		+	-	+	-
donor BG AB	geen antistoffen	+	+	-	+
		-	-	-	-
donor BG O	anti-A en -B tegen pt	-	-	-	-
		+	+	+	-

antistoffen	-	+	+	-
	-	+	-	+
conclusie	compatibel	bidirectioneel	'major'	'minor'

Bovenste +/- zijn de antistoffen van de patiënt. Onderste +/- zijn de antistoffen van de donor. 'Major': antistoffen van de patiënt gericht tegen bloedgroepantigenen van de donor (bijvoorbeeld O patiënt, A donor). 'Minor': antistoffen van de donor gericht tegen bloedgroepantigenen van de patiënt (bijvoorbeeld A patiënt, O donor). Bidirectioneel: antistoffen van beide kanten (bijvoorbeeld A patiënt, B donor). Pt=patiënt, BG=bloedgroep.

Casus A

Een 63-jarige vrouw werd non-myeloablatief allogene getransplanteerd wegens acute myeloïde leukemie (AML) met intermediair risico. De humane leukocytenantigenen-identieke donor van patiënte had bloedgroep A rhesus D (RhD)-positief, patiënte zelf was B-RhD-positief (bidirectioneel incompatibel, zie *Tabel 1*). Vijf weken na de allo-SCT werd volledige omschakeling naar donorstamcellen vastgesteld met een >95% 'single tandem repeat'-bepaling op de mononucleaire celfractie (90-100% donor-chimerisme). Haar bloedgroep bleef nog 3 maanden B-RhD-positief. Vijf maanden na de allo-SCT ontwikkelde patiënte een recidief AML. Bij hernieuwde bloedgroepbepaling bleek haar bloedgroep te zijn veranderd naar de donorbloedgroep (A-RhD-positief). Wel bleef een sterke aanwezigheid van anti-A (4+), passend bij de oorspronkelijke bloedgroep van patiënte, maar niet overeenkomend met de A-RhD-positieve bloedgroep van de donor (zie *Figuur 1*). Tegelijkertijd was het hemoglobine (Hb) gedaald en het lactaatdehydrogenase (LDH) gestegen. De directe antiglobulinetest (DAT) bleek positief, wijzend op binding van antistoffen aan de erythrocyten. Specifiek onderzoek liet zien dat de DAT positief was voor anticomplement en negatief met anti-immuunglobuline (Ig)G. Dit duidt meestal op de binding van complementbindende erythrocytenantistoffen, hetgeen kan passen bij intravasale hemolyse op basis van een auto-immuunhemolytische anemie. Met een normaal bilirubine en verhoogd aantal leukocyten leek het echter aannemelijker dat de LDH-stijging en Hb-daling te wijten waren aan het recidief AML. De positieve DAT werd hoogstwaarschijnlijk veroorzaakt door de persisterende anti-A-IgM-antistoffen, die aantoonbaar bleven gedurende de daaropvolgende maanden. De bloedgroep veranderde nogmaals (van A-RhD-positief naar O-RhD-positief, zie *Figuur 1*), doordat bij patiënte na 8 bloedtransfusies binnen 1 maand, alleen nog maar O-RhD-positief transfusiebloed werd getypeerd. Patiënte overleed een halfjaar later aan het recidief AML. De bloedgroep was toen B-RhD-positief, haar oorspronkelijke bloedgroep.



Figuur 1. Bij de ABO-bloedgroepbepaling wordt de ABO-bloedgroep op de erythrocyten bepaald met behulp van monoklonaal anti-A en anti-B (*). Daarnaast vindt ter controle altijd een bepaling van anti-A en anti-B in het serum plaats met behulp van A1- en B-testerythrocyten (**). Deze serumtegencontrole moet overeenkomen met de ABO-bepaling op de erythrocyten om de bloedgroep betrouwbaar te kunnen vaststellen. **A.** De bloedgroep van de patiënte in *Casus A* beschreven 20 dagen na de allogene stamceltransplantatie (allo-SCT) is B-rhesus D (RhD)-positief (haar originele bloedgroep), daarnaast is er bij het B-antigeen een 'mixed field'-reactie te zien, meest waarschijnlijk ten gevolge van een populatie O-RhD-positieve cellen na O-RhD-positieve bloedtransfusies. **B.** Vijf maanden na de allo-SCT is haar bloedgroep veranderd naar A-RhD-positief (de bloedgroep van de donor), waarbij het anti-A van de originele bloedgroep van patiënte persisteert. **C.** Zes maanden na de allo-SCT is de bloedgroep voor de derde keer veranderd, nu naar bloedgroep O-RhD-positief: dit is donorbloed door veelvuldige bloedtransfusies. Er is nog steeds persisterend anti-A aanwezig, zonder anti-B (dit maakt patiënte zelf niet aan) en isoagglutininen van de donor gericht tegen de erythrocyten van de patiënt worden meestal niet gevonden (zie *Rol van isoagglutininen*).

of -B, ook wel isoagglutinenen genoemd). Na immunisatie met A- of B-erythrocyten en na sommige vaccinaties kunnen ook IgG-antistoffen ontstaan. Bij een 'major' of bidirectioneel incompatibele allo-SCT zijn de isoagglutinenen van de patiënt gericht tegen de erythrocyten van de donor. Donorerythrocyten verschijnen sneller na transplantatie dan dat de isoagglutinenen van de patiënt verdwijnen. Erythrocyt-'engraftment' treedt gemiddeld 2 weken na allo-SCT op, terwijl de isoagglutinenen van de patiënt gericht tegen de erythrocyten van de donor tot meer dan een jaar na allo-SCT aantoonbaar kunnen blijven.^{1,2} Deze isoagglutinenen worden waarschijnlijk geproduceerd door achtergebleven resistente plasmacellen en verdwijnen mediaan 47 dagen na allo-SCT, waarbij een hogere isoagglutinentiter vooraf is geassocieerd met langer persisterende isoagglutinenen.^{3,4} Het persisteren van antidonorisoagglutinenen leidt tot een toegenomen bloedtransfusiebehoefte na een ABO-incompatibele allo-SCT.^{4,5} Met name persisterende anti-A-isoagglutinenen van de patiënt gericht tegen de donorbloedgroep, zoals in *Casus A* (zie *kader Casus A*, pagina 109), houden verband met toegenomen bloedtransfusiebehoefte na allo-SCT, vertraagde donorerythropoëse en het ontstaan van 'pure red cell aplasia'.^{4,6} Er is overigens, buiten studieverband, naar onze mening geen plaats voor titerbepalingen van de isoagglutinenen bij allo-SCT.

De literatuur is inconsistent over de invloed van ABO-incompatibiliteit op de overleving na allo-SCT. In een recente grotere retrospectieve analyse van ruim 500 'reduced intensity' allo-SCTs werd echter geen negatief effect van ABO-incompatibiliteit op overleving gevonden.⁵

Antidonorisoagglutinenen circuleren waarschijnlijk 2 keer langer na een 'reduced intensity' SCT (RIST) dan na myeloablatieve conditionering. Desondanks zijn er minder bloedproducten nodig na een RIST.^{5,7} Mogelijk blijven bij een relatief milde conditionering, naast de antistofproducerende plasmacellen, ook de hematopoëtische cellen van de patiënt langer intact en ontstaat host-graft-tolerantie.⁷

Isoagglutinenen afkomstig van de donor en gericht tegen de originele ABO-bloedgroep van de patiënt zijn soms kortdurend detecteerbaar na een ABO-incompatibele allo-SCT. Deze leiden echter zelden tot hemolyse (zie *Passenger lymphocyte syndrome*, pagina 112). Wellicht worden deze isoagglutinenen geabsor-

beerd door de erythrocyten en andere lichaamscellen van de patiënt (onder meer endotheelcellen) die ABO-antigenen van de originele bloedgroep presenteren.¹

Hemolyse na allo-SCT

Hemolytische anemie na allo-SCT kan worden veroorzaakt door ABO-'mismatch' (acute of vertraagde hemolytische reacties), allo-immunisatie, passieve toediening van antistoffen, antistofproductie door donorlymfocyten of door vorming van autoantistoffen tegen erythrocyten (auto-immuunhemolytische anemie). Hemolyse kan ook secundair zijn aan de onderliggende maligniteit, medicatie of infecties. Aangezien na allo-SCT 2 verschillende immuun- en hematopoëtische systemen naast elkaar kunnen bestaan, zijn de termen 'allo'- en 'auto'-immuun eigenlijk niet geheel adequaat. Behalve de co-existentie van 2 systemen, worden regulatoire elementen van het immuunsysteem waarschijnlijk ook beschadigd door het transplantatieproces zelf (onder meer verlies van T-suppressorcellen). Zo komen auto-immuunfenomenen en monoklonale gammopathieën frequenter voor na allo-SCT.⁸⁻¹² Auto- danwel allo-immuunverschijnselen na allo-SCT kunnen behalve tot hemolyse, aanleiding geven tot cytopenieën, transplantaatfalen, vertraagde 'engraftment', aplasie en transplantaatafstoting van alle 3 de cellijnen.⁸

IgG en complementbindende (meestal IgM) antistoffen op erythrocyten kunnen worden aangetoond met de directe antiglobulinetest (DAT). Ongeveer 40% van de patiënten heeft een positieve DAT na 'major' incompatibele allo-SCT, maar de minderheid ontwikkelt hierbij klinisch significante hemolyse.⁸ Er is een indicatie tot controle van de DAT als bij de antistofscreening en/of de kruisproeven voor bloedtransfusie een onverwacht positieve reactie wordt gevonden, tevens bij klinische verdenking op hemolyse, met name na bloedgroepincompatibele allo-SCT. Men dient zich hierbij te realiseren dat compensatoire reticulocytose afwezig kan zijn na allo-SCT.

Hemolyse bij ABO-incompatibele allo-SCT

Bij 'minor' en bidirectionele ABO-mismatch wordt door washing plasma verwijderd uit het transplantaat om acute hemolyse tijdens de allo-SCT bij de ontvanger te voorkomen. Voor een 'major' en bidirectioneel incompatibele allo-SCT worden zo veel mogelijk erythrocyten verwijderd uit het donormateriaal om te

Casus B

Een 46-jarige vrouw met een recidief hoogrisico acute myeloïde leukemie (AML) werd allogene getransplanteerd na reïnductiechemotherapie. De humane leukocytenantigenen-identieke donor had bloedgroep A-rhesus D (RhD)-negatief, patiënte A-RhD-positief. Een maand na de allogene stamceltransplantatie (allo-SCT) was er 100% donorchimerisme in de mononucleaire cel fractie. Patiënte bleef wekelijkse transfusiebehoefte houden voor erythrocyten en trombocyten. Er traden meermaals cytomegalovirusreactivaties op en behandeling met valganciclovir leidde tot verdere remming van de hematopoëse. Beenmergmorfologie toonde aplasie van de rode reeks en de megakaryocyten. Zeven maanden na de allo-SCT ontstond een recidief AML met een blastenpercentage <20%, waarvoor behandeling met donorymfocyteninfusie. Zij bereikte opnieuw een complete remissie, maar bleef wekelijks transfusiebehoefte. De transfusies bestonden uit bestraalde O-RhD-negatieve erythrocyten en O- of A-RhD-negatieve trombocytenconcentraten. De bloedgroep van patiënte veranderde van haar oorspronkelijke bloedgroep A-RhD-positief binnen 3 maanden na de allo-SCT eerst naar A-RhD-negatief (de donorbloedgroep) en 4 maanden later naar O-RhD-negatief (transfusiebloed). Hierbij waren een zwakke hoeveelheid anti-A en sterk anti-B detecteerbaar. Het anti-B kan zowel door de patiënte als door de donor zijn geproduceerd. De zwakpositieve anti-A-reacties waren meest waarschijnlijk het gevolg van de zeer frequente O-trombocytentransfusies. Aangezien iedere zak met 5 donorentrombocyten +/- 200 ml O-plasma bevat, wordt immers anti-A en anti-B meegetransfundeerd. Een jaar na transplantatie ontstond een positieve screening op irregulaire antistoffen met een sterk positieve directe antiglobulinetest (DAT). Behalve anti-A waren nu ook aspecifieke warmte-autoantistoffen aantoonbaar in het eluaat, hetgeen erop wijst dat deze gebonden zijn aan de eigen erythrocyten en de positieve DAT veroorzaken. Tevens werden warmtehemolysinen gevonden: immuunglobuline M-antistoffen die bij hogere temperaturen actief zijn en kunnen zorgen voor intra- en extravasale hemolyse. Onderliggende irregulaire alloantistoffen tegen erythrocyten konden niet worden aangetoond. Verder raakte patiënte refractair voor trombocytentransfusies en werden zowel trombocyten-specifieke alloantistoffen (anti-HPA-5b) alsook autoantistoffen tegen trombocyten gevonden. Er was dus zowel auto-immuunhemolytische anemie als immuuntrombopenie ontstaan. Patiënte kreeg hiervoor intraveneus immuunglobuline, hoge dosis steroïden, transfusies met preventief getypeerde erythrocyten en A- in plaats van O-RhD-negatieve trombocytenconcentraten. Daarnaast kreeg zij, vanwege aanhoudende aplasie in het beenmerg, een CD34-geselecteerde stamcelboost van haar donor. Er trad goed herstel op van donorhematopoëse met aanhoudende complete remissie. Een paar weken later waren de autoantistoffen tegen erythrocyten niet meer aantoonbaar. Uiteindelijk heeft patiënte wel anti-E gevormd.

voorkomen dat de isoagglutininen van de patiënt acute hemolyse geven tijdens de allo-SCT.

Uitgestelde hemolytische reacties kunnen worden veroorzaakt door redistributie van IgG-isoagglutininen uit weefsels van de patiënt, gericht tegen de donorbloedgroep. Ook isoagglutininenproductie door achtergebleven lymfocyten en plasmacellen van de patiënt of de donor kunnen uitgestelde hemolyse veroorzaken. Er wordt dan, enkele dagen tot weken na ABO-incompatibele allo-SCT, een onverwachte hemoglobinedaling gezien met een positieve DAT. Ook bij bloedgroep A2-A1-mismatch en rhesus D (RhD)-mismatch is vertraagde hemolyse beschreven.⁸ Bij een A2-A1-

mismatch hebben zowel de patiënt als de donor bloedgroep A. Ongeveer 80% van de mensen met bloedgroep A brengt het A1-antigeen tot expressie en de rest (20%) het A2-antigeen. Mensen met fenotype A1 hebben uitsluitend anti-B in het serum, maar ongeveer 8% van de mensen met het A2-antigeen hebben naast anti-B ook anti-A1 in het serum. Als een A1-bloedgroep met een A2-bloedgroep in contact komt, zoals bij een SCT met een A1-A2-mismatch, dan kan hier dus een antistofantigeenreactie ontstaan. Overigens zijn de anti-A1-antistoffen meestal niet klinisch relevant, aangezien het hier meestal een IgM-type antistof betreft die niet reactief is bij 37 °C.

Tabel 2. ABO-bloedgroepincompatibiliteit bij allogene stamceltransplantaties (allo-SCT) en transfusieadvies.*

	Transfusieoverwegingen
algemeen	bloedgroep O-GE en bloedgroep AB-FFP zijn altijd veilig een hoge microbiologische veiligheid betekent ook parvo-B19-negatief
'minor' incompatibel	bestraalde** GE met bloedgroep van het donortype, TC en FFP van patiënttype tot patiënt-erythrocyten niet meer detecteerbaar zijn; uiteindelijk switch naar donortype bloedproducten
'major' incompatibel	bestraalde bloedgroep O-GE ongeacht ABO-bloedgroep donor en patiënt tot patiënt ABO-antistoffen niet detecteerbaar meer zijn en de DAT negatief is; TC van ABO-bloedgroep patiënttype en FFP compatibel voor ABO-type van zowel patiënt als donor tot geen patiënt-erythrocyten meer te detecteren zijn; uiteindelijk switch naar donortype bloedproducten
bidirectioneel incompatibel	bestraalde bloedgroep O-GE tot ondetecteerbare patiënt-ABO-antistoffen en negatieve DAT, TC en FFP bloedgroep AB tot geen patiënterythrocyten meer te detecteren zijn; uiteindelijk switch naar donortype bloedproducten

*Aangezien de verandering van een bloedgroep niet van het ene op het andere moment gebeurt na een incompatibele allo-SCT en de ABO-bloedgroep bij een ziekterecidief kan 'terugvallen' in de oorspronkelijke ABO-bloedgroep van de patiënt, wordt het gefiltreerde erythrocytenconcentraat (GE)- en vers bevroren plasma ('fresh frozen plasma'; FFP)-transfusieadvies in principe vóór de allo-SCT vastgesteld door de bloedtransfusiedienst van het centrum waar de allo-SCT plaatsvindt. Meestal wordt gekozen compatibel te transfunderen voor zowel de ABO-rhesus D-bloedgroep van de patiënt als die van de donor. De keuze van bloedgroep van trombocytenconcentraat (TC) wordt per keer afhankelijk van de situatie (zie *Passieve toediening van antistoffen tegen erythrocyten door transfusie*) bekeken.

**Bestraalde bloedproducten ter voorkoming van graft-versus-hostziekte door transfusie vanaf de conditionering tot minimaal 1 jaar na allo-SCT (zie *Graft-versus-hostziekte door transfusie*, pagina 114).

DAT=directe antiglobulinetest.

Behandeling bestaat uit transfusie van compatibele patiënttype-erythrocyten of bloedgroep-O-erythrocyten, plasmawisseling in ernstige gevallen en soms corticosteroiden.⁸ Met de huidige technieken en immuun-suppressiva rondom allo-SCT komt hemolyse door ABO-mismatch niet vaak voor.¹³

Allo-immunisatie tegen erythrocyten

Transfusie met bloedproducten kan gecompliceerd worden door allo-immunisatie tegen erythrocyten-antigenen, zoals bij patiënte B (zie *kader Casus B*, pagina 111). De ontstane irregulaire antistoffen geven vaak problemen bij het vinden van compatibel transfusiebloed. Na allo-SCT kunnen achtergebleven antistoffen van de patiënt reageren met het donor-materiaal en allo-immuunhemolytische anemie veroorzaken. Andersom kunnen meegetransplanteerde antistoffen van de donor reageren met erythrocyten van de patiënt. Verder kunnen achtergebleven lymfatische cellen van de patiënt alloantistoffen maken tegen de donorerythrocyten. Vorming van erythrocytenantistoffen rondom allo-SCT komt niet vaak voor.¹⁴

Passieve toediening van antistoffen tegen erythrocyten door transfusie

Zoals mogelijk heeft meegespeeld in *Casus B* (zie *kader Casus B*, pagina 111), kan hemolyse ook worden veroorzaakt door passieve toediening van antistoffen met bloedgroep-O-trombocytenconcentraten (TC), die plasma met anti-A en anti-B bevatten. Ter voorkoming hiervan zouden bloedgroep-O-TC kunnen worden getest op hoge titers anti-A (dit gebeurt momenteel alleen voor transfusie aan neonaten) en, indien de titer hoog is, alleen worden gegeven aan bloedgroep-O-ontvangers. Verder kunnen trombocytentransfusies worden gegeven die compatibel zijn met de originele bloedgroep van de patiënt, totdat geen patiënttype-erythrocyten meer detecteerbaar zijn (zie *Tabel 2*).¹⁵ Ook met intraveneus immuunoglobuline wordt passief anti-A en anti-B meegetransfundeerd, hetgeen kan leiden tot een positieve DAT.

'Passenger lymphocyte syndrome'

Vertraagde hemolytische transfusiereacties kunnen optreden na 'minor' en/of bidirectionele ABO-incom-

patibele allo-SCT wanneer de donor lymfocyten heeft die in staat zijn antistoffen te produceren tegen antigenen op de erythrocyten van de patiënt. Het komt ook voor na orgaantransplantaties. Er wordt een toename gezien van de anti-A, -B of -A-B-titer tezamen met anemie, icterus en een positieve DAT. Incidenteel veroorzaken antistoffen tegen RhD of andere bloedgroepen een dergelijke ernstige hemolyse. 'Passenger lymphocyte syndrome' treedt op binnen 1-3 weken na allo-SCT en kan behalve tot ernstige intravasculaire hemolyse in het ernstigste geval leiden tot diffuse intravasale stolling en multiorgaanfalen. Dit fenomeen wordt gelukkig zelden gezien door wassing en CD34⁺-celselectie van de graft en door immuunsuppressie rondom de allo-SCT.

Behandeling bestaat uit transfusie met compatibele bloedproducten (zie *Tabel 1*, pagina 108) of zelfs wisseltransfusie met bloedgroep-O-erythrocyten en corticosteroiden.¹⁶

Autoantistoffen tegen erythrocyten

Ongeacht ABO-compatibiliteit is er na allo-SCT een sterk verhoogde incidentie (3-15%) van zowel warme- als koude auto-immuunhemolytische anemie (AIHA). Risicofactoren zijn T-celdepletie van de graft, chronische graft-versus-hostziekte en 'matched unrelated donor' (MUD)-allo-SCT. Bij immunologisch herstel is het ziektebeeld zelflimiterend, maar de mortaliteit is aanzienlijk (22-83%), met name door toegenomen morbiditeit.^{11,12,17} De behandeling is gelijk aan die van idiopathische AIHA met intraveneus Ig en steroïden bij warme-autoantistoffen. Succesvolle tweedelijnsbehandeling met splenectomie of rituximab is beschreven bij AIHA na allo-SCT.^{11,12} Van rituximab is minder bekend over de effectiviteit en veiligheid op lange termijn bij warme-AIHA. Bij IgM-autoantistoffen (koude AIHA) zijn steroïden en splenectomie niet effectief en is rituximab wel het meest effectief.¹⁸

Trombocytopenie refractair voor transfusie na allo-SCT

Een patiënt is refractair voor trombocytentransfusies wanneer de 'corrected count increment' (CCI) 1 uur erna kleiner is dan 7,5 (bepalen na ABO-compatibele trombocytentransfusie: post- tot pretrombocytentaal (x 10⁹/l) x lichaamsoppervlak (in m²) / aantal toegediende trombocyten (x 10¹¹/l). Refractoriteit

wordt in de meeste gevallen veroorzaakt door niet-immunologische oorzaken zoals koorts, infecties (berucht is cytomegalovirus (CMV)), medicatie, splenomegalie, diffuse intravasale stolling, hemolytisch uremisch syndroom of trombotische trombocytopenische purpura. Immunologische oorzaken leidend tot verminderde opbrengst van trombocytentransfusie zijn allo- danwel auto-immunisatie en medicatiegeïnduceerde trombocytentantistoffen.

Immunisatie tegen HLA- en HPA-antigenen

Door allo-immunisatie tegen HLA kunnen patiënten refractair raken voor transfusie met ongeselecteerde TC.¹⁴ Ter voorkoming van HLA-allo-immunisatie worden alle cellulaire bloedproducten tegenwoordig gefiltreerd door een leukocytenverwijderingsfilter. HLA-antigenen zijn echter ook op trombocyten aanwezig. Naast HLA dragen trombocyten ook humane plaatjesantigenen (HPA). HPA-mismatch lijkt geen belangrijke rol te spelen bij immunologische complicaties na allo-SCT.¹⁹ Wel kan door veelvuldige trombocytentransfusie HPA-immunisatie ontstaan met verminderde CCI tot gevolg.

Bij de immuundisregulatie die gepaard gaat met allo-SCT kan ook auto-immuuntrombocytopenie (ITP) optreden, zoals geïllustreerd in *Casus B* (zie *kader Casus B*, pagina 111).¹⁰ Behandeling bestaat uit intraveneus immuunglobuline en immuunsuppressie bij ITP, danwel trombocytentransfusies met HLA- en/of HPA-compatibele TC als er alloantistoffen zijn aangetoond.

Trombotische trombocytopenische purpura

Trombotische trombocytopenische purpura (TTP) komt na 0,5-7% van de allo-SCT voor en gaat niet gepaard met ADAMS-TS13-deficiëntie. Endotheelschade en massaal vrijkomen van vonwillebrandfactor is mogelijk het primaire pathologische mechanisme. De etiologie is waarschijnlijk multicausaal: ciclosporinegebruik, toxische conditioneringsregimes, CMV-infectie en graft-versus-hosteffecten op endotheel spelen een rol. De prognose van TTP na allo-SCT is slecht (mortaliteit 56-100%) en de respons op plasmafereze suboptimaal.²⁰

Koude autoantistoffen bij allo-SCT-patiënt of donor

Koude autoantistoffen kunnen specifiek zijn, maar

Casus C

Uit de antistofscreening in een donorcentrum voorafgaand aan de leukafereseprocedure van een 'matched unrelated' donor bleek dat de donor koude autoantistoffen had, actief bij 16 °C. Aangezien het stamcelproduct gekoeld moest worden vervoerd, vond overleg plaats met het transplantatiecentrum of door deze koude antistoffen agglutinatie zou kunnen optreden in het transplantaat met verlies van stamcellen. De bloedgroep-O-screeningscellen waren positief in de screening bij 16 °C, maar de autocontrole bleek negatief, hetgeen betekent dat erythrocyten van de donor niet aantoonbaar beladen waren met (auto)antistoffen. De koude antistoffen betroffen zwakke autoantistoffen tegen het H-antigeen. Aangezien de donor bloedgroep A1 had met weinig H-antigeen-expressie (bij deze subbloedgroep zijn immers bijna alle H-ketens omgezet in A1-antigeen) waren deze koude autoantistoffen niet van grote invloed op de kwaliteit van het transplantaat en het transport verliep ongecompliceerd.

zijn meestal IgM-antistoffen en vaak gericht tegen H-, I- of het combinatie-IH-antigeen. Als deze antistoffen bij de autocontrole niet sterk genoeg blijken te zijn om de eigen cellen te agglutineren bij lage temperatuur, zullen ze alleen binden aan bloedgroep-O-screeningscellen (die veel H-antigeen tot expressie brengen). Wanneer de donor een ABO-bloedgroep heeft met weinig expressie van H-antigeen, zullen de koude autoantistoffen niet tot problemen leiden. Het I-antigeen heeft een sterke expressie op erythrocyten van bijna alle volwassenen. In tegenstelling tot *Casus C* (zie *kader Casus C*) kunnen sterke koude autoantistoffen van een donor dus wel degelijk tot problemen leiden tijdens het stamcel-oogsten als deze antistoffen erythrocytenagglutinatie veroorzaken bij kamertemperatuur.²¹ Overigens vindt in Nederland, in tegenstelling tot in sommige andere donorlanden, geen standaard koudeantistofscreening van stamceldonoren plaats. De vraag is of dit ook noodzakelijk is. Vaak vormen koude antistoffen geen klinisch probleem, maar zijn ze een laboratoriumbevinding. Ze zijn pas klinisch relevant, wanneer ze bij lichaamstemperatuur actief zijn. In die gevallen worden ze bij een normale irregulaire antistofscreening opgepikt.

Koude autoantistoffen bij patiënten na allo-SCT zijn met een incidentie van 1-3% beschreven en leiden niet altijd tot klinisch significante hemolyse.^{11,12} De meest effectieve behandeling, indien nodig, is met rituximab (zie *Autoantistoffen tegen erythrocyten*, pagina 113).¹⁸

Graft-versus-hostziekte door transfusie

Om te voorkomen dat HLA-incompatibele leukocyten in gedoneerde bloedproducten bij allo-SCT-patiënten 'engraften' en graft-versus-hostziekte ('graft-versus-host disease'; GVHD) door transfusie (TA-GVHD) veroorzaken, worden de overgebleven donorleukocyten geïnactiveerd door gammastraling (25 Gy). Bestraling van gedoneerde bloedproducten is effectief in het voorkomen van TA-GVHD en wordt geadviseerd tot minimaal 1 jaar na allo-SCT. Dit verkort wel de houdbaarheid van bloedproducten.²²

Conclusie

Onverwachte laboratoriumresultaten, zoals verandering van ABO-bloedgroep, positieve DAT en cytopenieën, kunnen optreden na allo-SCT en hierbij kan specifieke transfusieproblematiek ontstaan. De antistoffen die hierbij een rol spelen, kunnen meerdere onderliggende oorzaken hebben. Achtergebleven antistoffen van de patiënt kunnen zich richten tegen bloedcellen van de donor of antistoffen van de donor tegen bloedcellen van de patiënt. Door disregulatie van het immuunsysteem rondom allo-SCT kunnen ook nieuwgevormde allo- of autoantistoffen ontstaan. Om de kans op transfusiegerelateerde complicaties te minimaliseren is er, behalve een hoge mate van microbiologische veiligheid, ook een hoge mate van immunologische veiligheid vereist. Dit wordt bereikt door middel van leukocytendepletie en bestraling van bloedproducten, alsmede selectie van de best passende bloedgroep voor transfusies na allo-SCT.

Aanwijzingen voor de praktijk

- 1.** Na een ABO-incompatibele allogene stamceltransplantatie (allo-SCT) kunnen na verloop van tijd door verandering naar donorbloedgroep en frequente transfusies verschillende bloedgroepen worden gevonden bij dezelfde patiënt: transfusie met bestraalde bloedgroep-O-erythrocyten en bloedgroep AB 'fresh frozen plasma' is altijd veilig.
- 2.** Bij hoge trombocytentransfusiebehoefte hebben bloedgroepcompatibele trombocytencentraten de voorkeur boven bloedgroep-O-trombocyten om hemolyse door passieve toediening van antistoffen te voorkomen.
- 3.** Door disregulatie van het immuunsysteem is het risico op auto-immuunhemolytische anemie en idiopatische trombocytopenische purpura verhoogd na allo-SCT: de behandeling is gelijk aan die van niet-allo-SCT-patiënten.
- 4.** Of koude antistoffen bij een stamceldonatie tot problemen leiden, hangt af van de specificiteit van de antistof en mate van antigeenexpressie bij de donor.
- 5.** De immunologische veiligheid van transfusies wordt verhoogd door leukocytendepletie en bestraling van bloedproducten, alsmede door selectie van de best passende bloedgroep.

Referenties

1. Lee JH, Lee JH, Choi SJ, Kim S, Seol M, Kwon SW, et al. Changes of isoagglutinin titres after ABO-incompatible allogeneic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2003;120:702-10.
2. Torres A, Sánchez J, Lakomsky D, Serrano J, Alvarez MA, Martín C, et al. Assessment of hematologic progenitor engraftment by complete reticulocyte maturation parameters after autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 2001;86:24-9.
3. Ang HA, Apperley JF, Ward KN. Persistence of antibody to human parvovirus B19 after allogeneic bone marrow transplantation: role of prior recipient immunity. *Blood* 1997;89:4646-51.
4. Schetelig J, Breitschaft A, Kröger N, Zabelina T, Ebell W, Bornhäuser M, et al. After major ABO-mismatched allogeneic hematopoietic progenitor cell transplantation, erythroid engraftment occurs later in patients with donor blood group A than donor group B. *Transfusion* 2005;45:779-87.
5. Wang Z, Sorrow ML, Leisenring W, Schoch G, Maloney DG, Sandmaier BM, et al. The impact of donor type and ABO incompatibility on transfusion requirements after nonmyeloablative haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol* 2010;149:101-10.
6. Lee JH, Lee KH, Kim S, Lee SJ, Kim SH, Kwon SW, et al. Anti-A isoagglutinin as a risk factor for the development of pure red cell aplasia after major ABO-incompatible allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:179-84.
7. Zaucha JM, Mielcarek M, Takatu A, Little MT, Gooley T, Baker J, et al. Engraftment of early erythroid progenitors is not delayed after non-myeloablative major ABO-incompatible haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2002;119:740-50.
8. Klumpp TR. Immunohematologic complications of bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1991;8:159-70.
9. Hartert A, Willenbacher W, Günzelmann S, Roemer E, Basara N, Fauser AA, et al. Successful treatment of thrombocytopenia and hemolytic anemia with IVIG in a patient with lupus-like syndrome after mismatched related PBSCT. *Bone Marrow Transplant* 2001;27:337-40.
10. Anasetti C, Rybka W, Sullivan KM, Banaji M, Slichter SJ. Graft-v-host disease is associated with autoimmune-like thrombocytopenia. *Blood* 1989;73:1054-8.
11. Chen FE, Owen I, Savage D, Roberts I, Apperley J, Goldman JM, et al. Late onset haemolysis and red cell autoimmunization after allogeneic bone marrow transplant. *Bone Marrow Transplant* 1997;19:491-5.
12. Sanz J, Arriaga F, Montesinos P, Orti G, Lorenzo I, Cantero S, et al. Autoimmune hemolytic anemia following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adult patients. *Bone Marrow Transplant* 2007;39:555-61.
13. Rowley SD, Liang PS, Ulz L. Transplantation of ABO-incompatible bone marrow and peripheral blood cell components. *Bone Marrow Transplant* 2000;26:749-57.
14. Abou-Ellella AA, Camarillo TA, Allen MB, Barclay JA, Pierce HK, Holland JR, et al. Low incidence of red cell and HLA antibody formation by bone marrow transplant patients. *Transfusion* 1995;35:931-5.
15. Pamphilon DH. Transfusion policy. In: ESH-EBMT Handbook Haematopoietic stem cell transplantation. 2008. p. 147-60.

16. Hoffman PC. Immune hemolytic anemia-selected topics. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009;80-6.
17. Owynarski K, Goulding R, Pocock C, Dazzi F, Craddock C, Kaeda J, et al. Immune haemolytic anaemia following T cell-depleted allogeneic bone marrow transplantation for chronic myeloid leukaemia: association with leukaemic relapse and treatment with donor lymphocyte infusions. *Bone Marrow Transplantation* 2001;28:581-6.
18. Lechner K, Jäger U. How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. *Blood* 2010;116:1831-8.
19. García-Malo J, Corral M, González C, Solano R, González-Conejero MD, Caballero R, et al. Human platelet antigen systems in allogeneic peripheral blood progenitor cell transplantation: effect of human platelet antigen mismatch on platelet engraftment and graft-versus-host disease. *Transfusion* 2004;44:771-6.
20. Elliott MA, Nichols WL, Plumhoff EA, Ansell SM, Dispenzieri A, Gastineau DA, et al. Posttransplantation thrombotic thrombocytopenic purpura: a single center experience and a contemporary review. *Mayo Clin Proc* 2003;78:421-30.
21. Crowther H, Collins D, Antonenas V, McGurgan M, Kerridge I, Gottlieb D, et al. Successful autologous peripheral blood stem cell harvest and transplant in a patient with cold agglutinins. *Bone Marrow Transplant* 2006;37:329-30.
22. Schroeder ML. Transfusion-associated graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 2002;117:275-87.

Ontvangen 25 september 2010, geaccepteerd 21 januari 2011.