



Een patiënt met trombocytenrefractairiteit op basis van complexe antistofproblematiek: transfusiestrategie

Auteurs A.G. van den Bos en V.M.J. Novotný

Trefwoorden antistoffen, refractairiteit, trombocyten

Samenvatting

Bij patiënten die profylactisch worden behandeld met trombocytentransfusies, kan refractairiteit tegen trombocyten ontstaan. Bij eenmaal aange-toonde HLA- en/of HPA-antistoffen dienen, bij onvoldoende respons op random trombocyten-transfusies, gematchte trombocytentransfusies

te worden toegediend. In deze casus wordt een patiënt besproken bij wie na random trombocytentransfusie refractairiteit optrad op basis van multiple antistoffen.

(*Tijdschr Bloedtransfusie 2008;1:15-7*)

Inleiding

Bij patiënten die profylactisch worden behandeld met trombocytentransfusies, kan refractairiteit tegen trombocyten ontstaan door uiteenlopende immunologische en niet-immunologische oorzaken. Niet-immunologische factoren komen weliswaar frequent voor, maar leiden slechts in 50% van de gevallen tot een verminderde opbrengst van trombocytentransfusies. Refractairiteit wordt gedefinieerd op basis van de zogenoemde 'corrected count increment' (cci), een maat voor de opbrengst van een trombocytentransfusie gecorrigeerd voor het aantal toegediende trombocyten (zie *Kader 1*). Indien de 1-uurs-cci $<7,5$ en de 24-uurs-cci $<2,5$ is, is sprake van refractairiteit.¹

Sinds de introductie van algehele leukocytendepletie van bloedproducten in Nederland komt primaire HLA-immunisatie vrijwel niet meer voor. Daarentegen worden bij patiënten met aanwezige risicofactoren in de voorgeschiedenis (zwangerschap, niet-leukocytengedepleteerde transfusies) frequent HLA-antistoffen gevormd (50-60%).² Immunisatie door antistofvorming tegen trombocytenantigenen, de zogenoemde HPA-immunisatie, is zeldzaam, met een geschatte frequentie van 2-8%. Schnaidt et al. vonden bij 25% van de patiënten met HLA-immunisatie tevens HPA-immunisatie. Een combinatie van HLA- en HPA-antistoffen bemoeilijkt de on-

dersteuning met trombocytentransfusies in verband met beperkingen van de donorbeschikbaarheid.

Aan de hand van een casus met een combinatie van HLA-, HPA- en autoantistoffen tegen trombocyten zal nader worden ingegaan op de diagnostische aspecten en therapeutische opties.

Ziektegeschiedenis

Patiënt A, een 55-jarige vrouw die bekend was met een acute myeloïde leukemie bij een voorgeschiedenis van een mammacarcinoom, kreeg een random trombocytentransfusie bij een trombocytengetal $<10 \times 10^9/l$ (normaalwaarde $150-400 \times 10^9/l$). De 1-uurs-cci bedroeg 18,3. Na een tweede random trombocytentransfusie ontwikkelde de patiënte koude rillingen. De 1-uurs-cci op deze tweede transfusie was $<7,5$. Onderzoek naar HLA-antistoffen met behulp van een flowcytometrische beadstechniek (Luminex xMAP, Lifematch™, Tepnel) was positief. Vervolgens werd een HLA-gematchte trombocytentransfusie gegeven. De berekende 1-uurs-cci bedroeg 12,3.

Een volgende HLA-gematchte trombocytentransfusie had geen increment. De aanwezigheid van hoge titers immuun-anti-A- en/of-anti-B-antistoffen als mogelijke oorzaak van de refractairiteit werd uit-

Kader 1

'corrected count increment' (cci) = (trombocytengetal na transfusie - trombocytengetal voor transfusie ($\times 10^9/l$) \times lichaamsoppervlak (m^2) / aantal toegediende trombocyten ($\times 10^{11}$)

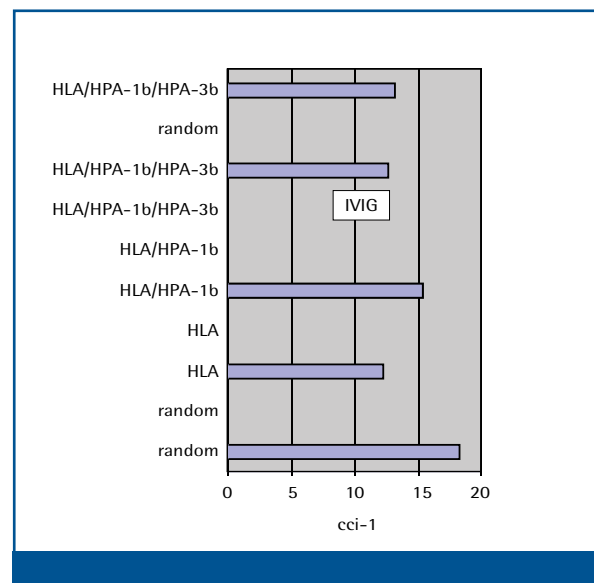
gesloten. Met aanvullend onderzoek naar de aanwezigheid van trombocyt-specifieke antistoffen (ELISA PAK 12, GTI) werd anti-HPA-1b aangetoond. Een vijfde trombocytentransfusie, gematcht voor HLA en HPA-1b, resulteerde in een 1-uurs-cci van 15,4. De daaropvolgende HLA- en HPA-1b-gematchte trombocytentransfusie faalde echter opnieuw. Het onderzoek naar HPA-antistoffen werd herhaald. Naast de reeds bekende HLA- en HPA-1b-antistoffen, waren ook HPA-3b-antistoffen aantoonbaar. Een trombocytentransfusie met HLA-, HPA-1b- en HPA-3b-gematchte trombocyten faalde echter. Wederom werd onderzoek naar de aanwezigheid van antistoffen verricht. Nu werden ook autoantistoffen tegen trombocyten aangetoond. Besloten werd de patiënte te behandelen met intraveneuze immuunglobulines (0,4 g/kg gedurende 5 dagen). Vervolgens werd een HLA-gematchte en HPA-1b- en HPA-3b-gematchte trombocytentransfusie gegeven, die resulteerde in een 1-uurs-cci van 12,7. Een volgende proeftransfusie met random trombocyten gaf wederom geen respons, terwijl een tweede HLA-gematchte en HPA-1b- en HPA-3b-gematchte transfusie weer resulteerde in een 1-uurs-cci van 13,3 (zie *Figuur 1*).

Bespreking

Refractairiteit tegen trombocytentransfusies kan door zowel immunologische als niet-immunologische factoren worden veroorzaakt. Men spreekt van trombocytenrefractairiteit indien ten minste 2 opeenvolgende trombocytentransfusies resulteren in een 1-uurs-cci $< 7,5$. Wanneer zowel de 24-uurs-cci als de 1-uurs-cci onvoldoende zijn, vormt dit een aanwijzing voor de aanwezigheid van een antistof-gemedieerde refractairiteit.³ Wanneer de 24-uurs-cci onvoldoende is, maar er wel een goede 1-uurs-cci is, is een antistof-gemedieerd probleem minder waarschijnlijk. Monitoring van het effect van trombocytentransfusies is daarom noodzakelijk.⁴ Wanneer niet-immunologische factoren zoals koorts, bloeding, diffuse intravasale stolling, splenomegalie en medicatie zijn uitgesloten, kan onderzoek naar immunologische factoren aanvullende informatie verschaffen. Een transfusi-reactie (koorts, koude

rillingen) tijdens of na de toediening van een trombocytentransfusie kan wijzen op de aanwezigheid van antistof-gemedieerde refractairiteit.

Bij eenmaal aangetoonde HLA- en/of HPA-antistoffen dienen, bij onvoldoende respons op random trombocytentransfusies, gematchte trombocytentransfusies te worden toegepast. De beschikbaarheid van gematchte trombocyten is afhankelijk van de beschikbaarheid van compatibele antigeennegatieve bloeddonoren. In de beschreven casus diende zowel voor HLA- als voor HPA-antigenen gematcht te worden. Omdat ABO-antigenen ook op trombocyten tot expressie komen, wordt ABO-compatibiliteit bij dergelijke transfusies nagestreefd, maar is in geval van een zeer beperkt aantal HLA- en/of HPA-compatibele donoren niet altijd haalbaar. Een ABO-incompatibele trombocytentransfusie kan leiden tot een verkorte overleving van de trombocyten van ongeveer 25%. Een onverwacht slechte cci na een HLA- en/of HPA-gematchte trombocytentransfusie kan dus het gevolg zijn van (een hoge titer) immuun-anti-A/B-antistoffen bij de ontvanger. Naast monitoring van de cci-waarden is het bepalen en



Figuur 1. 1-uurs 'corrected count increment' (cci)-waarden na random en HLA-/HPA-gematchte trombocytentransfusies bij de beschreven patiënte. IVIG=intraveneus immuunglobuline.



Aanwijzingen voor de praktijk

1. Refractairiteit tegen trombocyten kan zowel door niet-immunologische als immunologische factoren worden veroorzaakt.
2. Het monitoren van het transfusie-effect is van belang: 1-uurs- en 24-uurs-'corrected count increment' (cci)-waarden geven informatie over de immunologische en/of klinische factoren als mogelijke oorzaak voor refractairiteit.
3. Een transfusiereactie op trombocyten kan een aanwijzing zijn voor de aanwezigheid van antistoffen.
4. In geval van aangetoonde immunologische factoren zoals HLA- en/of HPA-antistoffen, is selectie van compatibele bloeddonoren noodzakelijk. Dit is te realiseren door een goede afstemming tussen de behandelaar, het laboratorium en de bloedbank.

vervolgen van de anti-A- en/of anti-B-titers van belang indien ABO-incompatibele HLA- en/of HPA-gematchte trombocyten worden getransfundeerd. Wanneer naast trombocyt-specifieke antistoffen ook autoantistoffen tegen trombocyten aanwezig zijn, is behandeling met intraveneuze immuunglobulines voorafgaand aan de toediening van trombocyten een therapeutische optie.

Conclusie

Refractairiteit tegen trombocyten op basis van complexe antistofproblematiek komt zelden voor. Zorgvuldige beoordeling van het transfusieresultaat door middel van een berekening van het cci is van belang om het transfusie-effect te objectiveren. Het in kaart brengen van klinische factoren en het uitvoeren van aanvullend onderzoek naar de aanwezigheid van additionele antistoffen is essentieel voor het vaststellen van de oorzaak van de refractairiteit. Succesvolle behandeling van patiënten met immuungemedieerde trombocytenrefractairiteit vergt nauwe samenwerking tussen de behandelend arts, het diagnostisch (transfusie)laboratorium en de bloedbank. Dit is van groot belang om adequate therapeutische maatregelen te kunnen nemen en tot een juiste selectie van compatibele trombocytendonoren te komen.

Referenties

1. Novotny VM. *Prevention and management of platelet transfusion refractoriness*. *Vox Sang* 1999;76:1-13.
2. Schnaidt M, Northoff H, Wernet D. *Frequency and specifi-*

city of platelet-specific alloantibodies in HLA-immunized haematologic-oncologic patients. *Transfus Med* 1996;6:111-4.

3. *Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Richtlijn Bloedtransfusie*. Van Zuiden Communications, Alphen aan den Rijn. 2004. Te raadplegen op: <http://www.cbo.nl/product/richtlijnen/folder20021023121843/bloedrl2004.pdf> (bekeken op 20 februari 2008).

4. *British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force. Guidelines for the use of platelet transfusions*. *Br J Haematol* 2003;122:10-23.

Ontvangen 15 februari 2008, geaccepteerd 20 februari 2008.

Correspondentieadres

Mw. drs. A.G. van den Bos, consulent transfusie-geneeskunde

Mw. dr. V.M.J. Novotný, internist-hematoloog/
bloedtransfusiespecialist

Universitair Medisch Centrum St Radboud
Afdeling Bloedtransfusie en Transplantatie
Immunologie (469)
Postbus 9101
6500 HB Nijmegen

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: geen gemeld.