



Regionale themamiddag Bloedtransfusie

22 maart 2012

Casuïstiek in consensus

Tweemaal per jaar organiseert het Kennisplatform Transfusiegeneeskunde Regio Zuidoost een regionale themamiddag bloedtransfusie.

Doel van deze themamiddagen is het aanbieden van onderwijs op een breed terrein van de bloedtransfusie met inbreng van sprekers en casuïstiek uit de regio. Op 22 maart 2012 werd in het Maxima Medisch Centrum te Veldhoven een themamiddag gehouden, getiteld 'Casuïstiek in consensus'.

De bijeenkomst was druk bezocht met ruim 130 deelnemers. Diverse onderwerpen werden behandeld en er werd volop gebruik gemaakt van de gelegenheid tot het stellen van vragen. Onderstaand de samenvattingen van de verschillende presentaties.

Mw. drs. A.G. van den Bos, transfusiearts UMC St Radboud en voorzitter hoofdredactieraad TvB (Tijdschr Bloedtransfusie 2012;5:19-22)

01 Een auto met of zonder schade, ken de voorgeschiedenis!

Mw. drs. A.G. van den Bos, transfusiearts, afdeling Laboratorium-geneeskunde, Laboratorium Medische Immunologie, UMC St Radboud Ziekenhuis, Nijmegen

De directe antiglobulinetest (DAT) is een simpele, maar elegante laboratoriumtest om de aanwezigheid van antistoffen en/of complement op erythrocyten aan te tonen. Een positieve DAT kan gevonden worden bij de hemolytische ziekte van de pasgeborene (antistoffen van de moeder aantoonbaar op de erythrocyten van het kind), auto-immuun-hemolytische anemie (antistoffen gericht tegen de eigen erythrocyten) en bij een (uitgestelde) hemolytische transfusiëreactie. De resultaten van de DAT en bijbehorende overige bloedgroepserologische bevindingen dienen in samenhang met de medische voorgeschiedenis, de (recentelijke) transfusie historie en de klinische informatie te worden geïnterpreteerd. De hier gepresenteerde casus illustreert dat nog eens: antistoffen tegen een hoogfrequent antigeen, resulterend in (uitgestelde) hemolyse, werden in eerste instantie niet herkend, maar aangeduid als auto-antistoffen.

Casus: Een 77-jarige patiënte werd opgenomen in verband met resectie van een (lokaal) recidief coloncarcinoom waarvoor zij in een eerder stadium al een sigmoidresectie had ondergaan. De bloedgroep van de patiënte was O-RhD positief, de preoperatieve antistof screening (BioVue LISS-techniek) was negatief. Tijdens de operatie werden meerdere bloedproducten toegediend, één dag postoperatief bedroeg het Hb 6,2 mmol/l. Vanwege een tot 4,2 mmol/l dalend Hb werden één week daarna nog eens twee eenheden erythrocytenconcentraat toegediend. De irregulaire antistofscreening was nog steeds negatief. Het Hb steeg na transfusie tot 6,5 mmol/l, maar ruim een week later daalt het Hb opnieuw, nu tot een waarde van 4,1 mmol/l. Dan is ook de antistofscreening positief (alle cellen reageren 3+), inclusief de autocontrole

(2+). Ook een identificatiepanel en een enzympanel zijn positief met alle geteste cellen. De DAT is positief, met anti-IgG een titer 1:2, met anti-complement een titer 1:16. In het eluaat wordt een (auto-) E-patroon gezien. Aanvullend wordt een adsorptie uitgevoerd om klinisch relevante antistoffen uit te kunnen sluiten. Het eluaat na adsorptie is positief, in een enzymtechniek zijn (auto-) anti-E antistoffen aantoonbaar, in het serum na adsorptie zijn niet specifieke (auto-) antistoffen aantoonbaar, overige klinisch relevante allo-antistoffen kunnen worden uitgesloten. Vanwege de recentelijke transfusies is het niet mogelijk een serologische antigeen typering van de klinisch relevante antigenen uit te voeren, er worden twee rhesus- en K-compatibele eenheden toegediend. Aanvullend wordt dna-genotypering verricht (Kell-, Kidd- en Duffy-antigenen): de patiënte is Jk(a)- en Fy(a)-negatief. Klinisch is er sprake van hemolyse: een persisterend laag Hb ondanks transfusies, stijgende LDH- en bilirubinewaarden. Onder de diagnose auto-immuun hemolytische anemie bij recidief maligniteit wordt gestart met prednison. Uiteindelijk wordt de patiënte twee weken na de laatste transfusie ontslagen; het Hb is op dat moment stabiel (5,3 mmol/l). Bij poliklinische controle is de DAT met anti-IgG negatief, met anti-complement nog 1+ (titer 1:4), het Hb stijgt tot 8,4 mmol/l en blijft stabiel na afbouw van de prednison.

Ruim 3,5 jaar later wordt de patiënte opgenomen in verband met recidiverende urineweginfecties, waarvoor plaatsing van een suprapubische catheter noodzakelijk is. Het transfusielaboratorium krijgt een nieuw monster voor irregulaire antistofscreening.

De screening in zowel een LISS-, PEG- en Bovine albuminetechniek is nog steeds positief met alle cellen, echter de autocontrole is nu negatief. Een 11-cels identificatie panel geeft met alle testcellen een 2+ reactie. Deze reacties vermoeden een antistof tegen een hoogfrequent antigeen. De erythrocyten van de patiënte blijken Lu(b)-positief, Kp(a)-positief, maar Kp(b)-negatief. Alle testcellen van de gebruikte screenings- en identificatiepanels waren Kp(b)-positief. De aanwezigheid van anti-Kp(b) antistoffen wordt bevestigd door een negatieve kruisproef met erythrocyten van een Kp(b)-negatieve donor.

De op basis van de positieve DAT geduide autoantistoffen zijn achteraf te verklaren door Kp(b)-antistoffen op getransfundeerde donor-erythrocyten, immers de DAT was positief geworden na recentelijke transfusie(s). Het feit dat na adsorptie (alle adsorptiecellen waren Kp(b)-positief) geen negatieve reacties werden gevonden, is mogelijk te verklaren door onvolledige adsorptie en/of (tijdelijke) aanwezigheid van autoantistoffen ten tijde van de primaire allo-immuunrespons.

Conclusie: De combinatie allo-antistof tegen een hoogfrequent antigeen en een positieve autocontrole kan onterecht worden geïnterpreteerd als autoantistoffen zoals in deze casus. Een positieve DAT dient altijd geïnterpreteerd te worden in relatie tot de (recentelijke) transfusie-voorgeschiedenis en het klinisch beloop (hemolyse) bij de patiënt.

Referentie:

1. Reid ME, Lomas-Francis C. *The Blood Group Antigen facts Book*, Elsevier Academic Press 2004:236-7.

02 Warm of koud, DAT Is de Wra-ag?

M. van Berkel, K. Boonen, T. Kox, J. van der Mark*, P. Ligthart*, C. Folman*, D. van de Kerkhof
Catharina Ziekenhuis, Laboratorium Klinische Chemie, Eindhoven, *Sanquin Bloedvoorziening, Amsterdam

Inleiding: Auto-immuun gemedieerde hemolytische anemie (AIHA) wordt meestal veroorzaakt door koude of warmte autoantistoffen. Koude autoantistoffen zijn meestal IgM-antistoffen met specificiteit anti-I die vaak leiden tot geringe, chronische afbraak van erythrocyten vanwege hun werkzaamheid bij lage temperaturen. Lysis van erythrocyten vindt plaats door complementactivering met vorming van het MAC-complex (intravasculaire hemolyse) of via C3-gemedieerde afbraak in de lever (extravasculaire hemolyse). Hierdoor is er sprake van chronisch verbruik van complementfactoren wat beschermend werkt tegen ernstige hemolyse. Wel zijn exacerbaties in een acute fasereactie bekend, omdat complementfactoren dan in verhoogde concentratie geproduceerd worden. Behandeling vindt primair plaats met rituximab (anti-CD20), maar de respons is vaak slechts partieel en frequent treden relapses op. In casus 1 wordt een auto-immuun hemolytische anemie op basis van een koude anti-I beschreven.

Bij de warmte autoantistoffen wordt onderscheid gemaakt tussen incomplete antistoffen en hemolysinen. Incomplete warmte autoantistoffen zijn meestal van de IgG-klasse en zijn gericht tegen een onderdeel van het rhesus-systeem. Ze kunnen echter ook aspecifiek zijn. Afbraak van de erythrocyten kan op twee verschillende manieren gebeuren: via complementactivering of FcR-gemedieerde afbraak in de milt. Warmte hemolysinen zijn meestal van de IgM-klasse en zijn vaak aspecifiek. Ernstige in-vivohemolyse treedt meestal alleen op als het hemolysinen betreft die in staat zijn om in-vitro direct erythrocyten te liseren. Als dit niet het geval is, leiden ze slechts tot een verkorte overleving van de erythrocyten. In eerste instantie worden warmte autoantistoffen behandeld met corticosteroïden. Bij refractariteit

zou een splenectomie kunnen worden overwogen of behandeling met rituximab. In casus 2 wordt een ernstige AIHA, waarin alle bovengenoemde type antistoffen gevonden zijn, gepresenteerd. Zowel bij koude als warmte autoantistoffen dient, indien mogelijk, transfusie te worden vermeden. Daarnaast moet Parvo-B19 veilig worden getransfundeerd.

Casus 1: Een 80-jarige mevrouw met een blanco voorgeschiedenis meldde zich op de Eerste Hulp, nadat door de huisarts een anemie was vastgesteld na klachten van vermoeidheid. Het lichamelijk onderzoek toonde geen bijzonderheden en het laboratoriumonderzoek liet duidelijk tekenen van een hemolytische anemie zien (Hb 4,2 mmol/L; ref 7,5-10 mmol/L, bilirubine 65 µmol/L; ref < 17 µmol/L en LD 600 U/L; ref <247 U/L). De 3-cels screening voor irregulaire antistoffen was negatief. Hierop werd de patiënte opgenomen en vervolgonderzoek werd ingezet. Dit toonde een onmeetbaar lage concentratie haptoglobine (<0,1 g/L; ref 0,3-2,0 g/L), een verhoogd aantal reticulocyten (140/nL; ref 30-120 /nL) en een directe antiglobulinetest (DAT) die 4+ positief was met anti-C3d en negatief met anti-IgG. Dit alles pastte bij de hemolytische anemie. Later werden ook de uitslagen bekend van de cryoglobulinen (negatief), de koude agglutinenen (positief bij 16°C en negatief bij 30°C) en de uitgebreide DAT (alleen C3d positief). Hierop werd in eerste instantie de hemolytische anemie aangeduid als niet-immunologisch, de positieve DAT zou dan worden veroorzaakt door de klinisch minder relevante koude agglutinenen (niet actief bij 30°C). Om de oorzaak van de hemolyse te achterhalen, werd nog een hand-differentiatie (negatief voor fragmentocyten, maar wel indrukwekkende agglutinatie) en een PNH-test (negatief) ingezet.

Aangezien de patiënt klinisch niet verbeterde ondanks behandeling met corticosteroïden werd de diagnose AIHA alsnog overwogen. De 3-cels screening was weliswaar negatief, maar pas na enkele malen warm wassen in de PEG-methode. Aangezien koude AIHA vaak wordt veroorzaakt door anti-I werden kruisproeven uitgevoerd met serum van de patiënt en ABO-compatibele neonatale (I-negatieve) en volwassen (I-positieve) erythrocyten. Het serum liet een agglutinatie reactie zien met alle volwassen erythrocyten en niet met neonatale erythrocyten, wat een anti-I specificiteit waarschijnlijk maakte. Het is bekend dat anti-I antistoffen vaak niet reageren op corticosteroïden, aangezien deze vooral de IgG-gemedieerde fagocytose in de milt remmen en niet de C3b-gemedieerde afbraak in de lever. De patiënt kreeg daarom viermaal (wekelijks) een gift rituximab waarop haar klinische situatie sterk verbeterde en zij in goede conditie kon worden ontslagen. Een jaar later was zij nog steeds in remissie.

Casus 2: Een 27-jarige patiënte bekend met beta-thalassemie minor en thyreoïditis in de voorgeschiedenis, presenteerde zich op de Spoedeisende Eerste Hulp met moeheid, duizeligheid en palpitaties. Lichamelijk onderzoek toonde een bleke, niet acuut ziek ogende vrouw, met verder geen bijzonderheden. Uitgebreid laboratoriumonderzoek liet onder andere een verhoogd bilirubine (48 µmol/L, ref <17 µmol/L) en LD (380 U/L; ref <247 U/L) zien met een haptoglobine <0,1 g/L (ref 0,3-2,0 g/L). Het hemoglobine was door koude agglutinenen slechts te bepalen



na lang (>30 min) incuberen bij 37°C, met opvallende snelle agglutinatie direct weer bij afkoelen. Er bleek een macrocytaire anemie (Hb 3,0 mmol/L; ref 7,5-10 mmol/L, MCV-109 fml; ref 80-100 fml) met reticulocytose (220/nL, ref 30-120 /nL). Bij bloedgroepserologie waren alle testen en de autocontrole positief, ook na herhaaldelijk warm wassen. Uiteindelijk konden na zesmaal bij 37°C, driemaal bij 45°C wassen en DTT-behandeling, de koude antistoffen verwijderd worden en kon een bloedgroep bepaald worden (0-CcDee). Uit de DAT kon na driemaal bij 37°C wassen geconcludeerd worden dat er sprake was van aspecifieke warmte en koude antistoffen van IgA-, IgG-subklasse en zwak-positief van IgM-subklasse. In het serum was na differentiële adsorptie tweemaal bij 37°C, gevolgd door tweemaal bij 4°C een specificiteit anti-Wra en (auto) anti-E+ Ce vastgesteld. Bovendien konden de antistoffen in het serum van de patiënt enzymbehandelde cellen lyseren bij zowel 16°C als bij 37°C. Concluderend zijn er bij de patiënt aspecifieke warmte en koude antistoffen, allo anti-Wr(a) antistoffen, auto anti-E en anti-Ce en monofasische koude en warmte hemolysinen gevonden. Het transfusie advies was $Wr(a)^{neg} K^{neg} E^{neg}$.

De patiënte werd opgenomen met diagnose AIHA-eci en er werd besloten om de patiënte te behandelen met een hoge dosering prednison. Corticosteroïden werken met name bij de behandeling van warmte autoantistoffen, omdat onder andere door FcR-gemedieerde erythrocyten de afbraak in de milt wordt geremd. De patiënt werd uiteindelijk niet getransfundeerd. Door prednison steeg het Hb aanvankelijk tot maximaal 6,1 mmol/L. Na het afbouwen van de prednison kreeg de patiënte echter een recidief AIHA en werd wederom opgenomen met een ernstige anemie (Hb 3,8 mmol/L). Er werd gestart met methylprednisolon, nu in combinatie met rituximab en fludaribine (cytotoxische drug), om het immuunsysteem en met name de antistofproductie en effectiviteit te remmen. Onder deze behandeling steeg het Hb na twee maanden naar uiteindelijk 6,2 mmol/L bij de laatste controle.

Omdat er bij deze patiënte geen sprake was van splenomegalie, is verder onderzoek gedaan naar de plaats van afbraak van de erythrocyten met behulp van een scintigrafie van de milt. Hiervoor worden autologe erythrocyten radioactief gelabeld en teruggeven aan de patiënt. De mate van activiteit in de organen toont aan waar de afbraak plaatsvindt. Bij deze patiënte bleek de afbraak van de rode bloedcellen preferentieel in de milt plaats te vinden. Bij frequent relapse in de toekomst kan derhalve een splenectomie overwogen worden.

Conclusie: Er werden twee verschillende patiënten met ernstige symptomatische AIHA waarbij de diagnostiek zeer complex was, gepresenteerd. In het eerste geval zat de uitdaging in het aantonen van de koude antistoffen in het laboratorium, terwijl de patiënt in de temperatuurgecontroleerde omgeving in het ziekenhuis ernstige klachten van hemolyse bleef houden. Het in-vivogedrag van deze antistof verschilde dus behoorlijk van het in-vitrogedrag. In de tweede casus is er een scala aan antistoffen aangetoond waarbij niet duidelijk is geworden welke antistoffen nu uiteindelijk de in-vivoklachten veroorzaakt hebben. Bovendien is er ondanks uitgebreid onderzoek naar een hematologische of infectiologische uitlokkende factor bij beide casussen geen onderliggende oorzaak gevonden.

03 Anti-D vliegt massaal uit de bocht!

S.J.M. Rouwette, R.J.M.H.E. Straat, M. Lancé, Y.M.C. Henskens, E.A.M. Beckers

Maastricht Universitair Medisch Centrum, Centraal Diagnostisch Laboratorium, te Maastricht

Inleiding: In het Maastricht Universitair Medisch Centrum worden TAAA-operaties verricht die vanwege de hoge behoefte aan bloedproducten ook voor het transfusielaboratorium een uitdaging vormen. Hierbij wordt een vaatprothese ingebracht in de zieke en sterk verwijde borst- en buik lichaamsslagader (zie *Figuur 1*, op pagina 93). Afhankelijk van de uitgebreidheid van het aneurysma wordt eerst het thoracale gedeelte geopereerd en na voldoende herstel volgt dan het abdominale traject. Het transfusielaboratorium heeft voor dit type operatie 30 erythrocytenconcentraten (EC), 30 eenheden plasma (FFP) en vier trombocytenconcentraten (TC) extra in voorraad. Er wordt hier een patiënt gepresenteerd waarbij vanwege een massale transfusiebehoefte aanpassingen noodzakelijk waren aan het bestaande protocol en die door antistofvorming onvoorziene gevolgen opleverde voor de routine werkzaamheden.

Ziektegeschiedenis: Een 61-jarige man afkomstig uit Denemarken bekend met het marfansyndroom heeft tengevolge hiervan een ernstig verbrede thoracale en abdominale aorta (zie *Figuur 2*, op pagina 93). De indicatie voor een TAAA-operatie wordt gesteld en de procedure wordt in gang gezet.

Laboratoriumonderzoek en uitgifte bloedproducten: De patiënt wordt getypeerd als bloedgroep A RhD-negatief. De antistofscreening (Biorad, LISS-IAT) is positief. Op een transfusiekaartje uit Denemarken staat vermeld dat er antistoffen met de specificiteit anti-C en anti-D zijn aangetoond. In het LISS-paneel (Bio-rad, LISS-IAT) worden alle testerythrocyten inclusief de autocontrole positief gevonden. De directe antiglobulinetest (DAT) is positief met anti-IgG. In het eluaat (Gamma, ELU-kit) worden aspecifieke warmte autoantistoffen aangetoond. In een albuminepaneel (Sanquin, BSA-IAT) worden naast de anti-D en anti-C tevens antistoffen met anti-K specificiteit aangetoond. Alle overige klinisch belangrijke antistoffen kunnen worden uitgesloten. Gedurende de eerste operatie worden 14 gekruiste EC, 14 FFP en 3 TC getransfundeerd. Postoperatief kunnen overige klinisch belangrijke antistoffen worden uitgesloten in de LISS-IAT. Volgens protocol wordt in verband met de anti-IgG positieve DAT regelmatig een eluaat gemaakt. Bij controle van de laatste wasstap bleven echter antistoffen met de specificiteit anti-D detecteerbaar in de wasvloeistof. Zelfs na een extra wasstap waren deze antistoffen nog sterk aantoonbaar. In het eluaat werden vervolgens alle klinisch belangrijke antistoffen uitgesloten met RhD-negatieve testerythrocyten. Analyse van de anti-D titer toonde een stijging van pre-operatief 16.000 naar een post-operatieve waarde van 260.000! Als mogelijke verklaring hiervoor geldt de transfusie van twee RhD-positieve TC die tijdens de OK zijn toegediend waardoor een enorme boostering van de anti-D kan optreden.

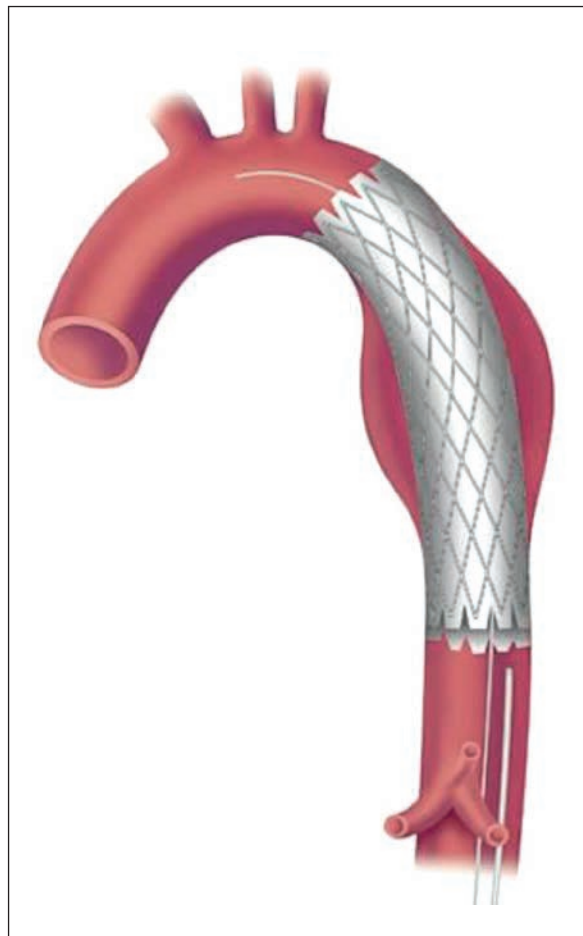
Vervolg casus: Na drie weken volgde een tweede operatie met gecompliceerd beloop. Gedurende deze tweede operatie werden naast 14 liter cellsaver bloed ook 50-EC, 30-FFP en 7-TC toegediend. Postoperatief en gedurende de nachtelijke re-operatie werden nog eens 17-EC, 17-FFP, 3TC uitgegeven. Alle TC werden RhD-negatief getransfundeerd.

De patiënt bleef nog twee maanden opgenomen en ontving nog regelmatig bloed. In deze periode werden bij opvallend veel patiënten positieve screenings gevonden, die niet bij identificatieonderzoek bevestigd konden worden.

Beschouwing: Bij deze patiënt is een boostering opgetreden van de anti-D welke zeer waarschijnlijk door de transfusie van twee RhD-positieve TC gedurende de eerste operatie is veroorzaakt. In de richtlijn Bloedtransfusie 2011 staat als aanbeveling over de toediening van RhD-compatibele TC: *"Bij voorkeur dienen trombocyttransfusies RhD-compatibel te worden getransfundeerd, RhD-negatieve vrouwelijke patiënten <45 jaar dienen uitsluitend RhD-negatieve trombocytconcentraten te ontvangen en als transfusie met RhD-positief trombocytconcentraat niet is te vermijden, dan dient eventuele immunisatie te worden voorkomen door toedienen van een ampul anti-RhD immuunglobuline met 375 IE".*¹

Bij RhD-negatieve mannelijke patiënten wordt dus geen strikte indicatie voor RhD-negatieve TC-gesteld. In het jaarverslag van TRIP worden meldingen gepresenteerd van primaire immunisatie tegen erythrocytantigenen na transfusie van een TC.² Om boostering (secundaire immunisatie) te voorkomen, zoals in deze casus was opgetreden, wordt er door de auteurs voorgesteld om het RhD-negatieve TC-beleid uit te breiden naar alle patiënten (dus ook mannelijke) met aangetoonde anti-D. De extreem hoge anti-D titer leidde tot een tweetal technische problemen in het transfusielaboratorium. Ten eerste, bij de uitvoering van het eluaat werd de noodzakelijke laatste wasstap niet negatief. Als negatieve controle dient de bovenstaande wasvloeistof van de laatste wasstap vrij te zijn van antistoffen. Dit om er zeker van te zijn dat de antistoffen aangetoond in het eluaat ook daadwerkelijk afkomstig zijn van de gebonden antistoffen aan de erythrocyten. Als oplossing voor dit probleem werden alleen RhD-negatieve testcellen voor uitsluiting van overige antistoffen ingezet ter beoordeling van het eluaat. Ten tweede, in het transfusielaboratorium werden opvallend meer positieve screenings bij andere, verschillende patiënten aangetroffen, die echter bij herhaling negatief bleken te zijn. Deze werden veroorzaakt door een carry-over effect in de bloedgroepenanalyser. Navraag bij Bio-rad leerde dat er een risico op carry-over is bij een antistoftiter van 1.000. Hierna werd besloten om bij deze patiënt alle bepalingen handmatig uit te voeren.

Compatibiliteitsonderzoek bij massaal bloedverlies: Conform de aanbeveling van de Richtlijn Bloedtransfusie 2011 werd bij deze patiënt met allo-antistoffen de compatibiliteit van de erythrocyteneenheden gecontroleerd met kruisproeven in de indirecte antiglobulinetest. Door de extreme hoeveelheid van de benodigde EC en de vereiste hoge snelheid van uitgifte, bleek deze aanbeveling in de praktijk niet uitvoerbaar. Over het kruisbeleid bij massale transfusies zijn geen richtlijnen vastgesteld. Het kruisen van uitgetypeerde EC (antigenen negatief voor de aangetoonde allo-antistoffen) is vooral bedoeld om de relatief kleine



Figuur 1. Aneurysma thoracale aorta met plaatsing van vaatprothese.



Figuur 2. CT-bevindingen: sterk verwijde aorta thoracalis en abdominalis.



kans op incompatibele laagfrequente antigenen zoveel mogelijk uit te sluiten. Dit risico lijkt echter in de praktijk vrijwel verwaarloosbaar.³ Bovendien rijst bij een dergelijke massaal bloedverlies de vraag in hoeverre incompatibele erythrocytenantigenen lang genoeg in de circulatie zijn bij een bloedende patiënt om tot een hemolytische transfusie-reactie te leiden. Door het massale bloedverlies zal de patiënt reeds ernstig verdund zijn waardoor pre-existent aanwezig incompatibele antistoffen waarschijnlijk niet meer aantoonbaar zijn. Daarentegen kan ook worden betoogd dat het moment van het stoppen van de bloeding, waardoor donorerythrocyten wel tot 90 dagen kunnen circuleren, moeilijk kan worden voorspeld. Intensieve communicatie met het behandelend team is zonder meer een vereiste. Ten slotte, bij onvoldoende pré-transfusieserum heeft verder kruisen met nieuw verkregen serum (afgenomen tijdens transfusies) geen nut, omdat op dat moment feitelijk alleen met (getransfundeerd) donorplasma wordt gewerkt.

Conclusie: In deze casus met massaal bloedverlies trad een onverwacht sterke stijging op van de anti-D tengevolge van boosterstering door een RhD-positieve trombocytconcentraat. Bij patiënten met anti-D is aan te bevelen om ook bij trombocyt toedieningen vast te houden aan RhD-negatieve eenheden. Het kruisbeleid bij geïmmuniseerde patiënten zoals aanbevolen in de Richtlijn Bloedtransfusie 2011, is bij massaal bloedverlies niet te handhaven. Het lage risico op hemolyse door antistoffen gericht tegen laagfrequente antigenen weegt niet op tegen de acute problemen van de actief bloedende patiënt, waardoor uitgifte van ongekruste eenheden te rechtvaardigen is.

Referenties:

1. *Richtlijnen Bloedtransfusie 2011*
2. *TRIP rapport 2010 Hemovigilantie: nieuwe antistofvorming.*
3. *Schonewille H, et al. Transfusion. The importance of antibodies against low-incidence RBC antigens in complete and abbreviated cross-matching 2003;43(7):939-44.*

04 IJzersuppletie in transfusiebeleid: IJzersterk!?

J. de Vries¹, C. Janssen², J. Anderson³, P. Bus⁴ en J. Heemskerk⁵
¹klinisch chemicus, Centraal Klinisch Chemisch en Hematologisch Laboratorium, Laurentius Ziekenhuis, Centraal Klinisch Chemisch, Roermond, ²huisarts, Maasbracht, ³anesthesioloog, Vakgroep Anesthesiologie, Laurentius Ziekenhuis, ⁴MDL-arts, Vakgroep Interne, Laurentius Ziekenhuis, ⁵chirurg, Vakgroep Chirurgie, Laurentius Ziekenhuis, Roermond.

Inleiding: De CBO-richtlijn Bloedtransfusie 2011 vermeldt verminderde transfusiebehoefte rondom operaties van patiënten met colorectale kanker door preoperatieve ijzersuppletie. Bij microcytaire anemie door ernstig, langdurig ijzertekort is een positief effect van ijzersuppletie in de reticulocyt aantoonbaar, twee tot drie dagen na start van de therapie.^{2,3} Tevens is een positieve respons in de eerste week voorspellend voor een normalisatie van de hemoglobinewaarde op de lange termijn.³ Bovenstaande is echter bij veel huisartsen en medisch specialisten onbekend, maar kennis hiervan is noodzakelijk voor het inzicht

dat een actief ijzersuppletiebeleid een bijdrage levert aan vermindering van transfusies en kan leiden tot een beter postoperatief beloop. De onderstaande casus wil dit illustreren en gaat kort in op hemoglobine in de reticulocyt als snelle responsparameter op ijzersuppletie.

Casus: Een 73-jarige man presenteert zich bij de huisarts met vermoeidheidsklachten. Het hemocytometrisch en biochemisch beeld op 16 maart 2011 past bij een anemie op basis van een aanmaakstoornis door een langdurig, nu ernstig ijzertekort (zie *Tabel 1*, op pagina 95). De patiënt wordt doorverwezen naar de internist, die op 18 maart 2011 lichamelijk onderzoek verricht, poliklinisch twee ECLV's transfundeert en verder vervolgonderzoek aanvraagt bij de MDL-arts, radioloog en de functiefdeling. Eindconclusie: Maligne tumor in het colon ascendens met, mogelijk benigne, gesteelde poliep in het sigmoïd. Er zijn geen aanwijzingen voor metastasen. Een open hemicolecotomie rechts met sigmoïdrectie wordt gepland op 21 april 2011.

Op de dag van de operatie ontvangt het bloedtransfusielaboratorium EDTA-volbloed voor screening en kruisproef. De anesthesioloog wil twee ECLV's achter de hand hebben. De screening is echter positief. Aangezien op 16 maart 2011 een transfusie is geweest, dienen de positieve reacties uitgezocht te zijn voordat ECLV's kunnen worden vrijgegeven. Bij de hemoglobinewaarde van 5,5 mmol/L is de beschikbaarheid van ECLV's voor de anesthesioloog een vereiste om de operatie door te laten gaan. Omdat er geen ECLV's beschikbaar zijn, besluit de anesthesioloog de operatie te annuleren.

De positieve reacties in de screening blijken te berusten op a-specifieke warmte antistoffen en zijn een week later niet meer aantoonbaar.

Hemocytometrisch beeld 21 april 2011: In de voorgaande weken is geen ijzer gesuppleerd. De verbetering in het hemoglobine gehalte en de marginale toename in het 'mean corpuscular volume' (MCV) en het 'mean corpuscular hemoglobin' (MCH), kan komen door de eerdere toediening van twee ECLV's. Passend bij een persisterend ijzertekort is het, voor de hemoglobinewaarde, te lage percentage reticulocyten en een sterk verlaagd hemoglobine in de reticulocyt (HiR).⁴

De patiënt lag bedrijfsklaar toen het besluit werd genomen om de operatie uit te stellen. De bevindingen van het hemocytometrisch beeld werden voorgelegd aan de chirurg met het voorstel om de patiënt een ijzerinfuus toe te dienen. De patiënt kreeg vervolgens 2x500 mg ijzer als Ferinject (Vifor Frankrijk SA) toegediend. Een nieuwe operatie werd gepland voor 28 april 2011.

Hemocytometrisch beeld 28 en 29 april 2011: De hemoglobine-waarde neemt toe en het MCV en MCH is verder genormaliseerd. Het percentage reticulocyten is hoger, nog wel aan de lage kant, maar de HiR is binnen het referentie-interval. Dit betekent dat de nieuw gevormde reticulocyten, en daarmee de toekomstige nieuwe erythrocyten, weer een normale hoeveelheid hemoglobine bevatten. Er is dus sprake van een goede respons van het beenmerg op het ijzerinfuus van 21 april 2011. De stijging van het ferritine geeft tevens aan dat het Fer-inject gezorgd heeft voor een stijging van de ijzervoorraad.

De lichte postoperatieve daling van de hemoglobinewaarde wordt

verklaard door perioperatieve hemodilutie en door peroperatief bloedverlies van 100 ml. Er is een kleine, maar duidelijk waarneembare verdere stijging van het MCV, MCH en HiR, die past bij een verdere structurele verbetering van de kwaliteit van de reticulocyt. De hemoglobinewaarde, MCV en MCH zijn volledig genormaliseerd op 17 januari 2012.

Rijping reticulocyt in de circulatie: Reticulocyten rijpen 2 tot 3 dagen in het beenmerg en schuiven dan door naar de circulatie. Daar zijn ze nog 1 tot 2 dagen herkenbaar met de huidige hemocytometrie analysers door aankleuring van het RNA in de reticulocyt. De uitgerijpte erytrocyt bevat geen RNA.

Bij anemie door ijzertekort wordt ervan uitgegaan dat reticulocyten eerder in de circulatie komen. Dit is gebaseerd op bevindingen bij een sterk verlaagd hematocriet, verkregen door flebotomie. Reticulocyten verschijnen dan al na 1 tot 2 dagen in de circulatie. Ze zijn dan nog 2 tot 3 dagen herkenbaar aanwezig. Dit 'shift'-effect zorgt voor een overschatting van het aantal reticulocyten bij een sterk verlaagd hematocriet.⁵

Het gebruik van HiR als responsparameter op ijzersuppletie: Bij een positieve respons van het beenmerg verschijnen reticulocyten met een hogere HiR al één tot twee dagen na ijzersuppletie in de circulatie. Na één week is de HiR nagenoeg genormaliseerd. Evaluatie van het beleid bij orale ijzersuppletie voor een microcytaire anemie op basis van een ijzertekort, kan dus al na één week plaatsvinden. Nu gebeurt dat veelal pas na vier tot zes weken. Als het ijzer gedurende vier tot zes weken niet wordt geslikt, geresorbeerd of ingebouwd, zal de hemoglobinewaarde verder dalen. Leidt de daling tot een symptomatische anemie, dan moet er alsnog een bloedtransfusie plaatsvinden of in bovenstaande casus, een OK worden uitgesteld.

Meerwaarde actief ijzersuppletie beleid in deze casus: De operatie op 21 april 2011 zou waarschijnlijk door zijn gegaan, als ijzersuppletie eerder was gestart, omdat de hemoglobinewaarde dan vermoedelijk boven de 6,0 mmol/L zou zijn geweest. Actief ijzersuppletie beleid op 21 april 2011, in dit geval vanuit het laboratorium, heeft ervoor gezorgd dat alsnog ijzer intraveneus werd toegediend, waardoor de hemoglobinewaarde kon stijgen en doorgang van de operatie op 28 april 2011 verzekerd was.

Conclusie: Gegeven de huidige analysemogelijkheden van de moderne hemocytometrie analysers, kan op basis van de verschuivingen in de HiR een actief ijzerbeleid opgezet worden om het effect van ijzersuppletie snel in kaart te brengen. Op basis hiervan lijkt het haalbaar om bloedtransfusies te verminderen of te voorkomen en een beter ziektebeloop te bieden bij bepaalde patiëntengroepen en zodoende een ijzersterk (transfusie)beleid te voeren.

Referenties:

1. Richtlijn Bloedtransfusiebeleid. Centraal Begeleidings Orgaan. 2011. Te raadplegen op: <http://www.cbo.nl/thema/Richtlijnen/Overzicht-Richtlijnen/Bloedtransfusie>.
2. Brugnara C, Laufer MR, Friedman AJ, et al. Reticulocyte hemoglobin

Tabel 1. Beloop hemocytometrie (XT-4000i; Sysmex) en biochemie (Architect; Abbott).

Bepaling	Datum					Ref. interval	Eenheid
	16 mrt	21 apr ¹	28 apr ²	29 apr ³	17 jan		
Hb	4,5	5,5	6,1	5,7	9,5	8,5 - 10,7	mmol/L
MCV	68	70	75	76	91	84 - 101	fL
MCH	1,11	1,24	1,31	1,35	1,92	1,75 - 2,10	fmol
Reticulo- loeyt		0,52	1,98	1,61		0,7 - 2,7	%
Hb in reti		1,24	1,91	2,08		1,9 - 2,3	fmol
Ferritine	7			45		20 - 275	ug/L

1= Na 2 ECLV's, 18 maart 2011, 2= Na Fer-inject, 2x 500 mg, 21 april 2011, 3= Na hemicolectomie en sigmoïdrectie, 28 april 2011.

content (CHR): early indicator of iron deficiency and response to therapy. *Blood* 1994;83:3100-1.

3. De Vries JE. Hemoglobine in reticulocyten als snelle (non)-responsparameter op ijzersuppletie. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2011;36:58.

4. Franck S, Linssen J, Messinger M, et al. Potential utility of Ret-Y in the diagnosis of iron-restricted erythropoiesis. *Clin Chem* 2004; 50:1240-2.

5. Hillman RS. Characteristics of marrow production and reticulocyte maturation in normal man in response to anemia. *J Clin Invest* 1969;48:443-53.

05 xxxxCxxxx-afhankelijke hemolyse

H. de Waard¹, W. Vleeming¹, L. van Pampus², A.G. van den Bos²

¹Rijnstate Ziekenhuis, Klinische Chemisch en Hematologisch Laboratorium, Arnhem, ²UMC St Radboud, Nijmegen

Casus: Een 70-jarige man heeft in een zelfstandig behandelcentrum een behandeling voor een totale knieprothese ondergaan. Na ontslag heeft de man vanwege klachten van duizeligheid en kortademigheid opnieuw contact opgenomen met zijn behandelaar. Drie dagen later bleek bij controle het Hb gedaald te zijn tot 2,1 mmol/l (pre-operatief 7,7 mmol/l), wat resulteerde in een doorverwijzing naar de Spoedeisende Eerste Hulp van het Rijnstate Ziekenhuis te Arnhem.

Bij presentatie in het Rijnstate Ziekenhuis werd onder meer laboratoriumdiagnostiek verricht, met als meest opvallende bevindingen een Hb van 3,0 mmol/l, een LD van 856 U/l en een haptoglobine van 0,1 g/l; waarbij gedacht werd aan hemolyse. Gezien het lage Hb en de klinische presentatie, werd bloed aangevraagd voor transfusie. De screening op irregulaire antistoffen was positief, met daarbij een positieve DAT ten gevolge van IgG-3. Bij het vervolg onderzoek naar de positieve antistof-screening werden in een identificatiepaneel positieve reacties gevonden met rhesus C-positieve cellen in de LISS-techniek, die versterkt werden in de papaine-



techniek, passend bij een anti-C. Het rhesus-fenotype van de patiënt is CCde, zodat er hier mogelijk sprake was van auto-anti-C antistoffen. Het ingezette eluaat was echter negatief. Uit overleg met de behandelaar bleek dat de patiënt sinds de OK (zeven dagen daarvoor) rivaroxaban (Xarelto; Bayer, een factor Xa-remmer) en diclofenac gebruikt had, waarbij hij drie dagen geleden gestopt was met de diclofenac. De behandelaar besloot te starten met prednison en, omdat gedacht werd aan een mogelijk medicijngeïnduceerde hemolytische anemie, werd de oorzakelijke medicatie blijvend gestopt. In het UMC St Radboud Nijmegen werd vervolgdagnostiek ingezet naar medicijn-geïnduceerde hemolyse. Hiermee werd een diclofenac geïnduceerde hemolytische anemie aannemelijk gemaakt; er werd geen verband aangetoond tussen de hemolyse en rivaroxaban.

Medicatie-geïnduceerde hemolytische anemie heeft een geschatte incidentie van 1:1.000.000, waar de gewone autoimmuun hemolytische anemie een incidentie heeft van 1:80.000. Er worden verschillende oorzaken van medicijn-geïnduceerde hemolytische anemie onderscheiden, namelijk:

- interferentie met het metabole proces van de erythrocyt;
- membraamveranderingen van de erythrocyt waardoor a-specifieke binding van eiwitten (waaronder immunoglobulinen) plaatsvindt;
- vorming van echte autoantistoffen (bijvoorbeeld door aldomet of fludarabine), waarbij de antistoffen serologisch niet te onderscheiden zijn van gewone autoantistoffen; antistoffen zijn aantoonbaar in het eluaat;
- covalente binding van het medicijn aan de erythrocyt, waarbij antistoffen ontstaan gericht tegen het medicijn (bijvoorbeeld penicilline en cefalosporinen). Bij deze vorm is er wel een positieve DAT (IgG, soms complement-specifiek), maar zijn er geen antistoffen aantoonbaar in het eluaat;
- het immuuncomplex-mechanisme. Klassiek wordt hier gesteld dat het medicijn samen met antilichamen een immuuncomplex vormt wat vervolgens als complex bindt aan de erythrocyt (bijvoorbeeld rifampicine of kinine).

Het exacte mechanisme van de antistofvorming is veelal niet bekend en is onderdeel van discussie. Er wordt zelfs gesteld dat de laatste drie oorzaken samengevoegd kunnen worden in een 'unifying hypothesis', waarbij de specificiteit van de antistof onderscheidend is. Als de antistof vooral het drager-eiwit (een mogelijke bloedgroepantigeen) herkent, is er sprake van een autoantistof, herkent de antistof vooral het medicijn, dan lijkt het over het vierde mechanisme (covalente binding, zoals bij penicilline) te gaan, en wordt zowel het drager-eiwit als het medicijn herkent, dan is er sprake van het immuuncomplex-achtige autoantistof. Waarschijnlijk zal omtrent het mechanisme van medicijngeïnduceerde antistofvorming, de komende jaren nog veelvuldig onderzoek plaatsvinden, artikelen verschijnen en gediscussieerd worden. Met een tweetal in-vitrotechnieken kunnen de covalente binding en de immuuncomplexachtige reactie nagebootst worden:

1) medicament-bindingmethode: donorerythrocyten worden gecoat met het betreffende medicament (binding) en vervolgens wordt met de gecoate erythrocyten en patiëntserum een IAT verricht,

2) immuuncomplex methode: patiëntserum en medicament (in oplossing) worden beide toegevoegd aan ongecoate donorerythrocyten waarna een IAT wordt verricht. In deze test bleek bij bovengenoemde patiënt een immuun-complex-achtige antistof aantoonbaar. Medicijn-geïnduceerde hemolyse bij diclofenac is eerder beschreven, waarbij meerdere van de hier genoemde mechanismen een rol kunnen spelen.¹ Een opvallend leerpunt is dat ook bij relatief gangbare medicatie antistofvorming en (soms fataal verlopende) hemolyse kan optreden, zoals ook recentelijk beschreven in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*.² Hoewel medicijn-geïnduceerde hemolyse een zeldzaam fenomeen is, dient dit bij elke nieuwe patiënt met hemolyse, in het bijzonder bij een negatief eluaat en bij een positief DAT, overwogen te worden. Dit, omdat het bij veel medicatie (>125 soorten) beschreven is en het eenvoudig te behandelen is door het staken van de medicatie.

Referenties:

1. Sachs UJH, Santoso S, Röder L, et al. Diclofenac-induced antibodies against red blood cells are heterogeneous and recognize different epitopes. *Transfusion* 2004;44: 1226-30.
2. Heyning FH, Hoogendoorn M, Harvey MS, et al. A patient with an extremely severe immunohaemolytic anemia due to diclofenac. *NTVG* 2004;148:37-9.

EXJADE* 125 mg, 250 mg en 500 mg dispergeerbare tabletten – Samenstelling: Dispergeerbare tabletten met 125 mg, 250 mg of 500 mg deferasirox. **Indicaties:** Behandeling van chronische ijzerstapeling als gevolg van veelvuldige bloedtransfusies (≥ 7 ml/kg/maand rode bloedcellen) bij patiënten van 6 jaar en ouder met β -thalassemie major. Behandeling van chronische ijzerstapeling als gevolg van bloedtransfusies wanneer deferoxamine behandeling gecontra-indiceerd of inadequaat is bij patiënten met β -thalassemie major met ijzerstapeling als gevolg van veelvuldige bloedtransfusies (≥ 7 ml/kg/maand rode bloedcellen) in de leeftijd van 2 tot 5 jaar; patiënten met β -thalassemie major met ijzerstapeling als gevolg van occasionele bloedtransfusies (< 7 ml/kg/maand rode bloedcellen) in de leeftijd van 2 jaar en ouder; patiënten met andere anemieën in de leeftijd van 2 jaar en ouder. **Dosering:** De aanbevolen startdosering van Exjade is 20 mg/kg lichaamsgewicht per dag. Overweg 30 mg/kg lichaamsgewicht bij patiënten bij wie een reductie van een toegenomen ijzerniveau in het lichaam noodzakelijk is en die tevens meer dan 14 ml/kg/maand rode bloedcellen (ongeveer > 4 eenheden/maand voor een volwassene) krijgen. Overweg 10 mg/kg per dag bij patiënten bij wie geen reductie van een toegenomen ijzerniveau in het lichaam noodzakelijk is en die tevens minder dan 7 ml/kg/maand rode bloedcellen (ongeveer < 2 eenheden/maand voor een volwassene) krijgen. Overweg voor patiënten die al goed worden behandeld met deferoxamine een startdosering van Exjade die gelijktijdig de helft bedraagt van de dosis deferoxamine. Serumferritine elke maand controleren; onderhoudsdosis van Exjade indien nodig elke 3 tot 6 maanden aanpassen (in stappen van 5 tot 10 mg/kg) op basis van de serumferritinewaarde. Doses hoger dan 40 mg/kg worden niet aanbevolen. Overweg staken Exjade als de serumferritine consequent lager is dan 500 microgram/l. Bij patiënten met matige leverinsufficiëntie moet de dosering aanzienlijk worden gereduceerd gevolgd door geleidelijke verhoging tot maximaal 50%. Exjade dient eenmaal daags te worden ingenomen op een nuchtere maag ten minste 30 minuten voor voedselintake, bij voorkeur dagelijks op hetzelfde tijdstip. De tabletten worden dispergeerd door ze in een glas water, sinaasappelsap of appelsap te roeren. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor deferasirox of voor één van de hulpstoffen. Combinatie met andere ijzerchelatietherapieën. Patiënten met geschatte creatinineklaring < 60 ml/min. **Waarschuwingen:** Nierfunctie: serumcreatinine bepalen vóór aanvang therapie. Serumcreatinine, creatinineklaring en/of plasmacytastatine C-spiegels vóór de start, in de eerste maand wekelijks na start of wijziging van de therapie met Exjade, en hierna maandelijks controleren. Testen op proteinurie maandelijks uitvoeren. Indien nodig dosis aanpassen of therapie onderbreken. Bij blijvende verhoging van serumcreatinine en persisterende afwijking in een andere marker van de nierfunctie (bijv. proteinurie), ondanks dosisverlaging en onderbreking, moet patiënt worden doorverwezen naar nefroloog. Speciale aandacht is ook vereist voor het controleren van de serumcreatinine bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen krijgen die de nierfunctie onderdrukken. **Leverfunctie:** Serumtransaminasen, bilirubine en alkalinefosfatase controleren vóór start van de behandeling, tweewekelijks in de eerste maand en daarna maandelijks. Exjade wordt niet aanbevolen bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen. Postmarketing gevallen van leverfalen, soms met fatale afloop, zijn gemeld. Leukopenie, trombocytopenie of pancytopenie, of verergering ervan zijn gemeld tijdens post-marketing ervaringen; merendeel van deze patiënten had bestaande hematologische aandoeningen. Bij ernstige huidirritaties Exjade (tijdelijk) onderbreken. Gehoor- en oogtesten vóórtaart aan behandeling en daarna jaarlijks worden aanbevolen. Cardiale functie moet worden gecontroleerd bij patiënten met ernstige ijzerstapeling gedurende langetermijnbehandeling met Exjade. De tabletten bevatten lactose en worden daarom niet aanbevolen bij galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie, glucose-galactose malabsorptie of ernstige lactasedeficiëntie. **Interacties:** Exjade mag niet worden gecombineerd met andere ijzerchelatietherapieën. Een nauwgezette klinische controle is vereist bij combinatie met anticoagulantia en met stoffen waarvan bekend is dat ze een ulcerogeen vermogen hebben (zoals NSAID's, corticosteroiden, orale bisfosfonaten). Gelijktijdig gebruik met krachtige UGT-inductoren zoals rifampicine, carbamazepine, fenobarbital of fenytoïne kan resulteren in verlaagde werkzaamheid van Exjade; serumferritine controleren tijdens en na combinatie en zo nodig Exjade dosering aanpassen. Voorzichtigheid is geboden bij combinatie met stoffen die door CYP3A4 worden gemetaboliseerd (bijv. ciclosporine, simvastatine, hormonale anticonceptiva, ergotamine). Vermijd combinatie van Exjade met repaglinide (een CYP2C8 substraat); glucosespiegels controleren indien combinatie onvermijdelijk is. Interactie met andere CYP2C8 substraten, zoals paclitaxel, kan niet worden uitgesloten. Het gelijktijdig gebruik van Exjade met theofylline (CYP1A2-substraat) wordt niet aanbevolen. Voor stoffen die voornamelijk worden gemetaboliseerd door CYP1A2 en die een smalle therapeutische index hebben (bijv. clozapine, tiazidine) geldt hetzelfde. Gelijktijdig gebruik van Exjade tabletten met aluminiumbevattende antacida wordt niet aangeraden. **Zwangerschap en lactatie:** Exjade niet gebruiken tijdens de zwangerschap tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Het geven van borstvoeding tijdens behandeling met Exjade wordt afgeraden. **Bijwerkingen:** Zeer vaak voorkomend: bloedcreatininestijgingen. Vaak voorkomend: hoofdpijn, diarree, obstipatie, braken, misselijkheid, buikpijn, zwelling van de buik, dyspepsie, transaminasestijgingen, rash, pruritus, proteinurie. Soms voorkomend: angst, slaapproblemen, duizeligheid, immatuur cataract, maculopathie, gehoerverlies, faryngolaryngeale pijn, gastrointestinale bloedingen en ulceraties, gastritis, hepatitis, cholelithiasis, pigmenta-tiestoornissen, renale tubulopathie, glycosurie, koorts, oedeem en moeheid. Raadpleeg voor een volledig overzicht van de bijwerkingen de Samenstelling van de Productkenmerken. **Alfaverstabus:** U.R. **Verpakking en Prijs:** Zie Z-index. **Vergoeding:** Valideerd vergoed. **Datering SmPC:** December 2011. Raadpleeg voor meer informatie de geregistreerde Samenstelling van de productkenmerken (SmPC). De SmPC en een arts-informatiepakket zijn te verkrijgen bij Novartis Pharma B.V., Postbus 241, 6800 LZ Arnhem, 026-3782555, of via www.novartis.nl.

 **NOVARTIS**
ONCOLOGY

Novartis Pharma B.V.
Postbus 241
6800 LZ Arnhem

 **EXJADE**
deferasirox