

# Hoe behandel ik: fulminante auto-immuun hemolytische anemie

Diagnosis and treatment of severe autoimmune hemolytic anemia

drs. S. van Benthum<sup>1</sup>, drs. F.V.M. Mulder<sup>2</sup>, dr. D. Evers<sup>3</sup>, dr. L. Oosten<sup>4</sup>, dr. M. Jalink<sup>4</sup>, dr. S.J. Bernelot-Moens<sup>5</sup>, dr. D. van de Kerkhof<sup>6</sup>, dr. M.J. Crujisen<sup>7</sup>, prof. dr. E.A.M. Beckers<sup>8</sup>, prof. dr. M. de Haas<sup>9</sup>, dr. J.M.I. Vos<sup>10</sup>

## SAMENVATTING

Auto-immuun hemolytische anemie (AIHA) is een zeldzaam en heterogeen ziektebeeld gekarakteriseerd door afbraak van erythrocyten door warme en/of koude autoantistoffen. AIHA kan zich fulminant presenteren met diepe transfusiebehoefte anemie, IC-opname en zelfs overlijden tot gevolg. Dit artikel beschrijft een casus van een fulminante AIHA, die aanvankelijk moeizaam reageerde op ingestelde therapie en waarbij ernstig nierfalen en trombose optrad. De hindernissen bij diagnostiek en behandeling worden beschreven. Daarnaast presenteren wij een stappenplan voor het management van patiënten met fulminante AIHA.

(NED TIJDSCHR HEMATOL 2023;20:393-9)

## SUMMARY

Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) is a rare and heterogeneous disease characterized by the destruction of erythrocytes by warm and/or cold autoantibodies. AIHA may present as life-threatening anemia, necessitating immediate blood transfusion or ICU admission, with even fatal outcomes despite intensive treatment. Here, a case of life-threatening autoimmune haemolytic anemia is presented, initially poorly responding to established therapy, progressing to severe renal failure and major thrombosis. The challenges in diagnosis and treatment are described. In addition, a flowchart for the management of care in patients with fulminant AIHA is suggested.

## INLEIDING

Auto-immuun hemolytische anemie (AIHA) is een zeldzame auto-immuunziekte waarbij autoantistoffen gericht zijn tegen de erythrocyt, leidend tot versnelde afbraak. De jaarlijkse incidentie van AIHA bij volwassenen is 0,8 tot 2,5 per 100.000.<sup>1,2</sup> AIHA kent verschillende subtypen, namelijk AIHA door warme autoantistoffen (wAIHA, 70%), kou-

de autoantistoffen (Engelstalige literatuur: 'cold agglutinin disease/syndrome'; CAD/CAS, 20%) of warme én koude autoantistoffen ('mixed' AIHA, 10%). Bij ongeveer 50% van wAIHA is sprake van 'secundaire' AIHA veroorzaakt door een onderliggende aandoening, zoals infecties, auto-immuunziekten, immuundeficiënties en (hematologische) maligniteiten. Bij AIHA is de mortaliteit verhoogd in alle

<sup>1</sup>fellow hematologie, afdeling Hematologie, MUMC+, <sup>2</sup>promovendus, Research Sanquin en Landsteiner laboratorium AMC, Sanquin, en afdeling Hematologie, LUMC, <sup>3</sup>internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Radboudumc, <sup>4</sup>internist-hematoloog/transfusiespecialist, afdeling Hematologie, LUMC, <sup>5</sup>internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Amsterdam UMC, locatie AMC, <sup>6</sup>klinisch chemicus, afdeling Klinisch Laboratorium, Catharina Ziekenhuis, <sup>7</sup>internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Catharina Ziekenhuis, <sup>8</sup>professor internist-hematoloog/transfusiespecialist, afdeling Hematologie, MUMC+, <sup>9</sup>hoofd laboratorium immunohematologische diagnostiek, Sanquin en professor translationele immunohematologie, LUMC, <sup>10</sup>internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Amsterdam UMC, locatie AMC, en afdeling Immunohematologie, Sanquin.

Correspondentie graag richten aan: mw. drs. S. van Benthum, fellow hematologie, afdeling Hematologie, MUMC+, P. Debyelaan 25, 6229 HX Maastricht, tel.: 043 387 64 00, e-mailadres: sophie.van.benthum@mumc.nl

Belangenconflict: J.M.I. Vos: research support van Beigene, Abbvie/Genmab, advisory board/consultancy: Sanofi, Janssen. Spreker voor: BMS, Sanofi, Amgen. Overige auteurs: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** auto-immuun hemolytische anemie, behandeling, bloedtransfusie

**Keywords:** autoimmune hemolytic anemia, blood transfusion, treatment

ONTVANGEN 28 JULI 2023, GEACCEPTEERD 7 NOVEMBER 2023.

groepen (wAIHA of CAD, secundair of primair) uitgezonderd bij primaire AIHA <30 jaar.<sup>1</sup> Deze verhoogde mortaliteit is naast de anemie zelf ook toe te schrijven aan AIHA-gerelateerde problemen, zoals cardiovasculaire aandoeningen (inclusief trombo-embolische complicaties), infecties en onderliggende maligniteiten. Ernstige of fulminante AIHA kent geen duidelijke definitie. In een consensusartikel is 'severe AIHA' gedefinieerd als hemoglobine <5 mmol/l (8 g/dl) en transfusiebehoefte met een interval <7 dagen.<sup>3</sup> De incidentie van ernstige AIHA volgens deze definitie is niet bekend.

## PATHOGENESE

Warme autoantistoffen zijn meestal van de IgG-klasse (soms IgA of IgM), gericht tegen structuren op het erythrocytmembraan (zoals Rh-eiwitten), met een optimale reactiviteit bij 37°C. Bij wAIHA vindt hemolyse meestal plaats in de milt, waar geactiveerde macrofagen via Fc-gamma-receptoren de zware keten van IgG-antistoffen binden en de erythrocyt vervolgens fagocyteren. Soms kan IgG ook leiden tot complementactivatie. Koude autoantistoffen betreffen veelal monoklonale IgM-antistoffen, meestal gericht tegen het I-antigeen (aanwezig op RBC-membraan bij >99,9% van de populatie). Koude autoantistoffen binden optimaal bij lagere temperaturen en komen ook voor in de gezonde populatie. Alleen bij hoge titers en wanneer binding bij hogere temperatuur plaatsvindt (voornamelijk >30 graden Celsius) kunnen deze autoantistoffen tot complementactivatie leiden. Dit leidt meestal via C3b-vorming tot extravasculaire hemolyse in de lever en soms tot intravasculaire hemolyse als gevolg van terminale complementactivatie.<sup>4</sup> Bij CAD is sprake van een onderliggend indolent B-celmyeloproliferatieve ziekte in het beenmerg, meestal met een IgM-kappa M-proteïne, die recentelijk als aparte entiteit is gedefinieerd door de WHO (CAD-LPD).<sup>5</sup> Koude agglutinesyndroom (Engelstalige literatuur: CAS) verwijst naar CAD secundair aan een andere onderliggende aandoening, zoals een infectie of NHL.<sup>3</sup>

## DIAGNOSESTELLING

Hemolytische anemie wordt vastgesteld op basis van een verlaagd hemoglobine (Hb) met bijpassende hemolyseparameters (verhoogd (ongeconjugeerd) bilirubine en/of verhoogd lactaatdehydrogenase (LDH), verlaagde haptoglobineconcentratie). Over het algemeen treedt er een compensatoire stijging van het reticulocytenaantal op, maar bij een derde van de patiënten is er een discrepant laag reticulocytenaantal aanwezig.<sup>6</sup> Dit kan komen door auto-immuungemedieerde lysis van de erythroïde voorlopercellen, een inflammatoir milieu, onderliggende beenmerg-

ziekte, beenmergonderdrukkende medicatie of door een relatief erythropoëtinetekort.<sup>7</sup> Bij hemolytische anemie dient een directe antiglobulinetest (DAT) te worden verricht. De DAT toont aan of er aan de erythrocyten auto- of alloantistoffen gebonden zijn, alsmede de Ig-klasse en eventueel complementdepositie (C3c en/of C3d). IgM is vaak niet op de erythrocyt detecteerbaar gezien deze gemakkelijk loslaat in vivo en tijdens de wasstap van de DAT. Een positieve DAT is niet bewijzend voor AIHA. Ongeveer 0,1% van de gezonde bloeddonoren en 1-15% van de acuut opgenomen patiënten heeft een positieve DAT zonder aanwijzingen voor hemolyse.<sup>8</sup> Een negatieve DAT sluit AIHA bij ongeveer 10% niet uit.<sup>9</sup> In sommige laboratoria wordt een polyspecifiek antihumaan globuline gebruikt (detecteert alleen IgG en complement), waardoor een IgA en IgM worden gemist. Bij een verdenking op AIHA dient laagdrempelig een uitgebreide DAT-test te worden verricht. Bij warmte-AIHA wordt een eluaat gemaakt om de aan de erythrocyt gebonden antistoffen aan te tonen. Bij koude-AIHA wordt de koude autoantistoftiter en/of de temperatuuramplitude bepaald. Naast het serologisch analyseren van de aanwezige autoantistoffen is het van belang diagnostiek te verrichten naar onderliggende en geassocieerde aandoeningen. Adviezen kunnen in recente overzichtsartikelen worden gevonden.<sup>3,4,10</sup> Ten behoeve van een eventuele bloedtransfusie dienen ook alloantistoffen te worden uitgesloten (voorkeur bij diagnose). Onder het kopje behandeling staat meer informatie over bloedtransfusie bij AIHA.

Omdat een fulminante AIHA zeldzaam en potentieel levensbedreigend is, zullen we aan de hand van een casus de belangrijkste behandeloverwegingen bespreken.

## CASUSBESCHRIJVING

Een 61-jarige man met blanco voorgeschiedenis presenteerde zich op de Spoedeisende Hulp wegens toenemende vermoeidheid, donkere urine en dyspneu d'effort sinds enkele dagen. Voorafgaand was hij niet ziek geweest en had hij geen geneesmiddelen gebruikt. Er werd een verwarde, icterische man gezien. In het laboratoriumonderzoek bleek sprake van diepe anemie (Hb 1,7 mmol/l) met leukocyten  $29 \times 10^9/l$ , MCV 84 fl, reticulocyten  $54 \times 10^9/l$ , trombocyten  $240 \times 10^9/l$ , en in de leukocytendifferentiatie neutrofielen  $24 \times 10^9/l$ , monocyten  $3,3 \times 10^9/l$ , erythroblasten  $1,8 \times 10^9/l$ . Beoordeling van het rode bloedbeeld toont anisoplantie (++++), Howell-Jolly-lichaampjes (+), toxische korreling (+), hypogranulatie (+), sferocyten (++) en aanwezigheid van agglutinatie. Overige bepalingen waren door de sterk aanwezige hemolyse niet goed te beoordelen. In een latere fase werd wel een sterk verhoogd LDH (2.500 u/l), bilirubine (58 g/dl) en onderdrukt haptoglobine gemeten. De DAT

bleek sterk positief voor IgG (4+) en zwak voor C3d (1+). Autoantistoffen bleken specifiek. In de urine werd een spoor hemoglobine aangetoond (passend bij intravasculaire hemolyse). Gezien de sterk positieve DAT-uitslag en het klinisch beeld werd de diagnose fulminante AIHA gesteld. Er werd aanvullende diagnostiek verricht naar een onderliggende aandoening. CT-hals-thorax-abdomen toonde longembolieën beiderzijds en er werd gestart met therapeutisch nadroparine. Auto-immuunserologie (ANA, ENA, ANCA), M-proteïne, serumeiwitelektroforese en virusserologie (COVID, ParvoB19, hepatitis B en C, HIV, CMV, EBV) waren negatief. Beenmergonderzoek toonde erythroïde hyperplasie (passend bij hemolyse), maar geen andere afwijkingen. Geconcludeerd werd dat het ging om primaire warmte-AIHA. De patiënt werd opgenomen op de intensive care en behandeld met drie dagen methylprednisolon 1.000 mg gevolgd door prednison 1 mg/kg en foliumzuur. De antistofscreening en kruisproeven waren positief en de Rh-K-typering was moeilijk vast te stellen. Gezien de ernst werd bij opname direct getransfundeerd met ongekruste en ongeselecteerde O-negatieve erythrocytenconcentraten (achteraf E,K). Intermitterend werden vier erythrocytenconcentraten gegeven. Na verdere typering werd patiënt altijd E, K, Fy(b) getransfundeerd. Alloantistoffen werden nooit aangetoond. Een stijging van het hemoglobine van 0,2-0,5 mmol/l persisteerde slechts enkele uren. Daarom werd gestart met intraveneus immuunglobuline (IVIg; 1 gram/kg). Hb-controles werden aanvankelijk iedere 4-6 uur verricht, waarbij een transfusiegrens van 3,0 mmol/l werd aangehouden, of eerder bij tekenen van hypoperfusie. Op dag 3 werd besloten wekelijks rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> te starten gedurende vier weken. Op dag 4 werd gestart met hemodialyse in verband met nierfalen secundair aan intravasale hemolyse. Daarnaast werd gestart met darbepoëtine (300 mcg/week). Een ECG (na specifieke pijn) toonde panischemie, geduid als secundair bij de ernstige anemie. Pogingen om het Hb boven 4,0 mmol/l te behouden verliepen zeer moeizaam vanwege de matige transfusieopbrengst bij aanhoudende snelle afbraak. Het beloop werd gecompliceerd door een ernstige bloeding nadat patiënt zelf zijn lieskatheter verwijderde bij onrust. Dit leidde tot hemodynamische en respiratoire verslechtering en invasieve beademing gedurende drie weken. Op dag 15 werd voor het eerst een adequate reticulocytenrespons waargenomen (reticulocyten >200 x 10<sup>9</sup>/l) en bleef het Hb meerdere dagen boven 3,5 mmol/l zonder transfusies. Na vijf weken opname werd hij in goede toestand ontslagen. De prednison werd afgebouwd naar 60 mg per dag. Helaas werd hij drie dagen later heropgenomen met toename van hemolyse. Er werd gestart met driemaal plasmaferese, door

gebrek aan alternatieven. Hierna werd weer een stabiel bloedbeeld bereikt.

Drie maanden na diagnose kon de hemodialyse worden gestopt, werd de prednison geleidelijk afgebouwd en na zes maanden geheel gestaakt. Momenteel (drie jaar later) verkeert patiënt in goede conditie en zijn er tot op heden geen tekenen van een recidief geweest.

## KLINISCH BEELD

De klinische presentatie van AIHA bestaat uit algemene tekenen van anemie, zoals bleekheid, vermoeidheid, verminderde inspanningstolerantie en daarbij soms icterus met al dan niet donkere urine. Bij fulminante AIHA kan sprake zijn van hypoxemie, en daarbij verwardheid, angina pectoris, ander orgaanfalen of hemodynamische instabiliteit. Het is belangrijk bedacht te zijn op subklinische hypoxemie, bijvoorbeeld asymptomatische cardiale ischemie of een verhoogd lactaat.

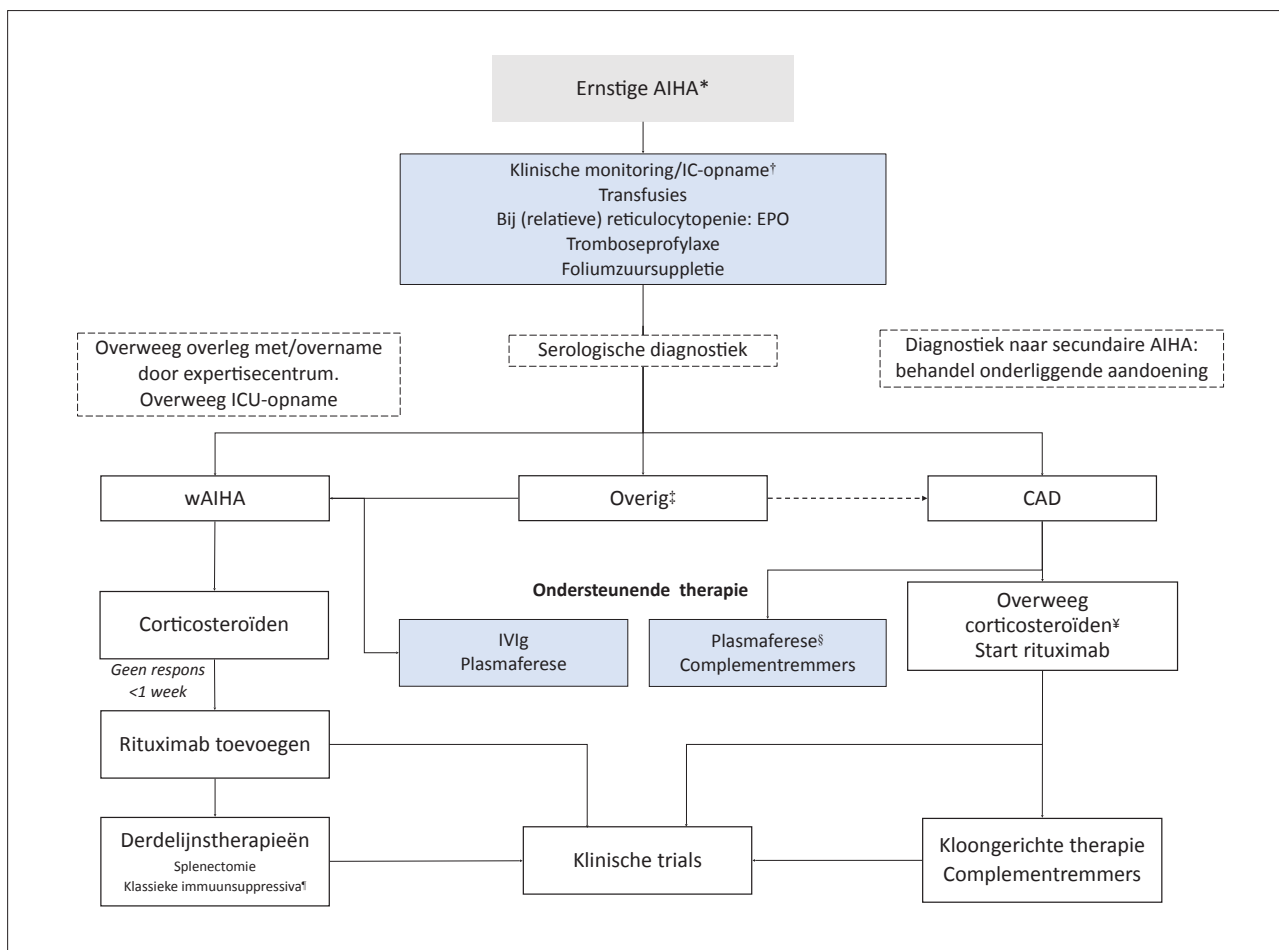
## PROGNOSE

Het is onduidelijk welk deel van de AIHA-populatie een fulminant beloop kent. In een retrospectieve studie werden 62 AIHA-patiënten beschreven die primair wegens AIHA op de IC werden opgenomen. Hiervan overleed 13% na mediaan 3,5 dag aan cardiaal falen door hypoxemie (n=5) en fulminante longembolie (n=3).<sup>11</sup> Er zijn geen prognostische scores die voorspellen welke AIHA-patiënten een fulminant of fataal ziektebeloop krijgen. Genoemde (niet-gevalideerde) risicofactoren voor een fulminant beloop zijn diepe snel ontstane anemie, (relatieve) reticulocytopenie, intravasculaire hemolyse, specifieke serologische subtypen (gemengde AIHA, IgA-AIHA), Evans-syndroom (AIHA en ITP), infecties, nierfalen en meerdere behandelingslijnen.<sup>12,13</sup>

## BEHANDELING

Er zijn geen prospectieve klinische studies naar optimale behandeling van fulminante AIHA gedaan. De behandeladviezen zijn gebaseerd op extrapolatie vanuit algemene AIHA-behandelingsprincipes en expertopinie.<sup>3,4</sup> Behandeladviezen voor fulminante AIHA worden hieronder besproken en zijn samengevat in *Figuur 1*.

Het serologisch onderverdelen van AIHA (wAIHA, CAD, gemengd) en onderzoek naar een onderliggende aandoening is ook bij fulminante AIHA essentieel voor de uiteindelijke behandelstrategie. Dit mag spoedeisende interventies echter niet vertragen. Patiënten met (potentieel) fulminante AIHA dienen te worden opgenomen voor intensieve monitoring en behandeling. Dit kan gaan om symptomatische patiënten met een snel dalend of ernstig verlaagd Hb, een



**FIGUUR 1.** Schematisch overzicht behandeling fulminante AIHA.

AIHA=auto-immuun hemolytische anemie, EPO=erytropoëetine, IVlg=intraveneuze immuunglobulines.

\* Instabiel Hb <5 mmol/l en/of hemodynamische instabiliteit en/of transfusie-interval <7 dagen.

† (Ten minste) dagelijks monitoren van Hb en hemolyseparameters, overweeg opname op Intensive Care Unit. Bij een instabiel Hb en/of hemodynamische instabiliteit vaker Hb-controle, bijvoorbeeld per 4-6 uur.

‡ Zeldzame subtypen, zoals warmte-IgM-AIHA, IgA-AIHA, gemengde AIHA, kunnen zeer fulminant verlopen. In het algemeen worden behandeladviezen van wAIHA gevolgd, consulteer een expertisecentrum.

‡ Corticosteroiden zijn slechts in zeer hoge doseringen soms effectief bij CAD. Indien steroïden worden gestart, dient dit niet te leiden tot vertraging van effectievere therapieën.

§ Transfusies en plasmaferese bij CAD moeten plaatsvinden bij 37°C (inclusief apparatuur); wissel bij ferese plasma uit tegen albumine en niet tegen donorplasma.

† Zoals mycofenolaatmofetil, cyclofosfamide, cyclosporine, azathioprine, danazol.<sup>3,4,13</sup>

slechte reticulocytenrespons of met comorbiditeit/risicofactoren zoals hierboven beschreven. Indien sprake is van een instabiel Hb en/of dreigende (sub)klinische hypoxemie, is er voorkeur voor een bewaakte afdeling (intensive care) waarbij intensieve monitoring kan plaatsvinden. Laagdrempe­lig dient diagnostiek naar weefselischemie te worden verricht met bijvoorbeeld een ECG, monitoring van verwardheid of onrust en bepaling van het lactaat. Vervolgens dient het Hb frequent te worden gecontroleerd, iedere 4-6 uur. Indien een behandelend centrum weinig ervaring

heeft met (fulminante) AIHA, dient laagdrempelig te worden overlegd met een expertisecentrum. Snelle analyse naar een onderliggende aandoening als oorzaak van een fulminante AIHA blijft belangrijk en kan niet worden afgewacht tot de AIHA beter onder controle is.<sup>3</sup> Behandeling van de onderliggende aandoening is voor elke oorzaak anders en zal hier niet worden besproken.<sup>3</sup> In fulminante gevallen zal deze analyse parallel lopen met start van de empirische AIHA-behandeling en mag het transfusie niet in de weg staan.

## TRANSFUSIE

Transfusie is de enige maatregel die acuut het Hb kan verhogen en weefseloxygenatie verbeteren. Er is geen internationale consensus over een Hb-afkapwaarde als transfusietrigger in deze setting. Het voorkomen of verhelpen van cardiale en/of cerebrale hypoxemie is uiteraard altijd indicatie voor transfusie. Regelmatig wordt te terughoudend met transfusie omgegaan vanwege angst voor hyperhemolyse, hemolytische transfusiereacties of vorming van alloantistoffen (20-40%).<sup>14</sup> De eerste twee treden in de setting van AIHA slechts zelden op.<sup>14-16</sup> Conform de richtlijn Bloedtransfusiebeleid wordt bij AIHA geadviseerd Parvo-B19-veilige bloedproducten te gebruiken en preventief te matchen (Rh-fenotype en K).<sup>17</sup>

Autoantistoffen zullen vaak de routine serologische compatibiliteitsdiagnostiek verstoren. Door de kruisreactie met autoantistoffen kan het soms moeizaam zijn alloantistoffen uit te sluiten. Uitgebreide matching wordt geadviseerd en dit brengt tijdrovende technieken (o.a. absorptie) met zich mee. Soms zal het bloed dan moeten worden ingestuurd naar een referentielaboratorium zoals Sanquin.<sup>4,18</sup> Het is dus van belang tijdig met een bloedtransfusielaboratorium te overleggen over het selecteren van geschikte transfusieproducten. Wachten op de resultaten van het kruisbloed mag nooit een reden zijn tot uitstel van transfusie bij ernstige hypoperfusie, zoals bij cerebrale ischemie. In nood is het belangrijk in overleg met een bloedtransfusielaboratorium, eventueel met hulp van Sanquin, tot een passend spoedtransfusieproduct te komen.

Een eenheid per keer heeft de voorkeur boven intermitterend meerdere eenheden, ten behoeve van de monitoring van de stabiliteit van het Hb en de hemolyse.<sup>3</sup> Bij CAD dienen transfusies verwarmd plaats te vinden.

## ONDERSTEUNENDE BEHANDELING

Patiënten met AIHA hebben een verhoogd tromboserisico, mogelijk gecorreleerd met de ernst van de hemolyse.<sup>3,19</sup> Hoewel hard wetenschappelijk bewijs ontbreekt, wordt tromboseprofylaxe in ieder geval geadviseerd bij alle opgenomen AIHA-patiënten. Daarnaast zijn foliumzuursuppletie en het toevoegen van erytropoëtine (vooral bij relatieve reticulopenie) ondersteunende maatregelen die voor elke fulminante AIHA-patiënt worden geadviseerd.<sup>7,12,20</sup>

IVIg wordt bij fulminante warmte-IgG-gemedieerde AIHA geadviseerd als ondersteunende behandeling, analoog aan de setting van ITP.<sup>3,4</sup>

Bij CAD dient de patiënt warm te worden gehouden, ook als die daar zelf niet op kan letten, bijvoorbeeld door sedatie of narcose (op intensive care of tijdens operaties). Daarnaast dienen transfusies verwarmd te worden toegediend

bij koude antistoffen. Bloedproducten mogen nooit hoger dan 37° C worden opgewarmd.<sup>17</sup> Voor toediening van medicatie volstaat over het algemeen kamertemperatuur.

## MEDICAMENTEUZE BEHANDELING

De eerstelijnsbehandeling van wAIHA en gemengde AIHA zijn corticosteroiden (prednison 1 mg/kg), gedurende 2-3 weken, tot een Hb van 6 mmol/l, gevolgd door een langzaam afbouwschema.<sup>3</sup> Het gemiddelde responspercentage is ongeveer 80%.<sup>13</sup> Hoge dosis methylprednison is in de acute fase te overwegen, hoewel dit bij AIHA nooit prospectief is onderzocht.<sup>3,21</sup> Bij CAD zijn corticosteroiden weinig effectief, hoewel er enige aanwijzingen zijn dat dit bij fulminante presentatie in een hoge dosis mogelijk toch enig effect kan hebben. Desalniettemin is dit als monotherapie niet voldoende en het effect hoeft dus niet te worden afge wacht. Rituximab, 375 mg/m<sup>2</sup> wekelijks voor vier weken, is de eerstelijnsbehandeling van CAD en tweedelijnsbehandeling van wAIHA in niet-acute setting. Rituximab, direct gecombineerd met prednison, geeft bij wAIHA mogelijk een betere respons.<sup>3</sup>

Rituximab bereikt zijn effect pas na 3-6 weken. Bij fulminante AIHA wordt het snel toevoegen van rituximab laagdrempelig geadviseerd.

Sommige patiënten verslechteren, in de periode dat effect van prednison, rituximab en/of derdelijnsbehandeling (nog) niet is ingetreden. Overbruggende maatregelen kunnen dan worden overwogen. Vooral bij (IgM-gemedieerde) CAD kan (verwarmde) plasmaferese worden toegepast. Gezien het beperkte bewijs dient plasmaferese bij wAIHA te worden gezien als 'last resort', waarbij slechts kortdurende verbetering kan worden verwacht. Het advies is in beide gevallen te wisselen tegen albumine (teneinde niet een nieuwe complementbron toe te voegen).<sup>3,4,22</sup>

Bij een fulminante, therapieresistente wAIHA kan spoed-splenectomie worden overwogen, echter met profylaxe voor het hoge trombose- en infectierisico nadien.<sup>3</sup>

Gezien het mechanisme van hemolyse zijn complementremmers bij complementgemedieerde hemolyse een interessante overweging.

Een klinische studie met eculizumab (een anti-C5 monoklonaal antilichaam) bij CAD, liet een mediane Hb-stijging zien van slechts 0,5 mmol/l (0,8 g/dl).<sup>23</sup> Dit beperkte effect is waarschijnlijk te verklaren doordat het dominante mechanisme bij CAD loopt via proximale complementactivatie tot C3, dat niet wordt geremd door C5-blokkade. Eculizumab wordt soms geadviseerd voor fulminante AIHA met complementbetrokkenheid, maar is voor deze indicatie niet geregistreerd noch vergoed.<sup>3</sup> Een Nederlandse studie voor fulminante CAD met kortdurende C1-remmerbehandeling

## AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** Transfusies kunnen levensreddend zijn bij fulminante AIHA. Autoantistoffen kunnen leiden tot vertraging in het selecteren van compatibele bloedproducten. Vroegtijdig overleggen met het transfusielaboratorium is daarom cruciaal.
- 2** Een uitgebreide DAT is noodzakelijk om het subtype AIHA te bepalen en daarbij een passende ‘work-up’ en behandeling te starten.
- 3** Diepe anemie, (relatieve) reticulocytopenie, intravasculaire hemolyse, bepaalde serologische subtypen (gemengde AIHA, IgA-AIHA) en Evans-syndroom zijn geassocieerd met een ernstiger ziektebeloop.
- 4** Bij fulminante AIHA kunnen verschillende behandelingen gelijktijdig worden gecombineerd en is intensieve monitoring noodzakelijk.
- 5** Laagdrempelig kan overleg met een expertisecentrum worden overwogen.

liet negatieve resultaten zien.<sup>24</sup>

Sutimlimab, een gehumaniseerd immuunglobuline G4 (IgG4) monokonaal antilichaam, remt selectief de klassieke complementroute via C1s. Een placebogecontroleerde gerandomiseerde studie toonde bij CAD-patiënten een gemiddelde Hb-stijging van 1,7 mmol/l leidend tot EMA-goedkeuring in november 2022.<sup>25</sup> Er zijn geen gegevens over sutimlimab bij fulminante CAD. Wel is bekend dat het middel zeer snel werkt (<1 week als evidente Hb-stijging), wat belangrijk is omdat er bij CAD tot nog toe geen snelwerkende mogelijkheden waren. In hoeverre sutimlimab de extreme complementactivatie bij fulminante CAD kan blokkeren moet blijken, maar hopelijk geeft het enige afname van de hemolytische activiteit. Het is sinds kort (augustus 2023) in Nederland vergoed binnen een ‘Orphan Drug Access Protocol’ (ODAP; voor vragen wordt verwezen naar [odap-sutimlimab@amsterdamumc.nl](mailto:odap-sutimlimab@amsterdamumc.nl)), waarbinnen ook een mogelijkheid is voor CAD-patiënten met een fulminante presentatie.

## DISCUSSIE

Betere gegevens over beloop en behandeling van fulminante AIHA zijn hard nodig. Een universele definitie van de ziekte zou hierbij kunnen helpen. Daarbij zou meer inzicht in de pathofysiologie van fulminante AIHA kunnen leiden tot betere behandeling en identificatie van risicofactoren voor een ernstig beloop. Momenteel is er gebrek aan snelwerkende behandelingen. Het is daarom van belang dat nieuwe middelen ook in de setting van fulminante hemolyse worden onderzocht.

## REFERENTIES

1. Hansen DL, Möller S, Frederiksen H. Survival in autoimmune hemolytic anemia remains poor, results from a nationwide cohort with 37 years of follow-up. *Eur J Haematol* 2022;109:10-20.
2. Maquet J, Lafaurie M, Walter O, et al. Epidemiology of autoimmune hemolytic anemia: a nationwide population-based study in France. *Am J Hematol* 2021;96:E291-3.
3. Jäger U, Barcellini W, Broome CM, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: recommendations from the First International Consensus Meeting. *Blood Rev* 2020;41:100648.
4. Barcellini W, Fattizzo B. How I treat warm autoimmune hemolytic anemia. *Blood* 2021;137:1283-94.
5. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: lymphoid neoplasms. *Leukemia* 2022;36:1720-48.
6. Liesveld J, Rowe J, Lichtman M. Variability of the erythropoietic response in autoimmune hemolytic anemia: analysis of 109 cases. *Blood* 1987;69:820-6.
7. Fattizzo B, Michel M, Zaninoni A, et al. Efficacy of recombinant erythropoietin in autoimmune hemolytic anemia: a multicenter All patients (N = 51) Bone marrow features N = 32 data at EPO start N = 51. *Haematologica* 2021;106:622-5.
8. Parker V, Torrey CA. The direct antiglobulin test: indications, interpretation, and pitfalls. *Arch Pathol Lab Med* 2017;141:305-10.
9. Garratty G. Immune hemolytic anemia associated with negative routine serology. *Semin Hematol* 2005;42:156-64.
10. Berentsen S, Barcellini W. Autoimmune hemolytic anemias. *N Engl J Med* 2021;385:1407-19.
11. Pouchelon C, Lafont C, Lafarge A, et al. Characteristics and outcome of adults with severe autoimmune hemolytic anemia admitted to the intensive care unit: results from a large French observational study. *Am J Hematol* 2022;97:E371-3.

12. Barcellini W, Fattizzo B, Zaninoni A, et al. Clinical heterogeneity and predictors of outcome in primary autoimmune hemolytic anemia: a GIMEMA study of 308 patients. *Blood* 2014;124:2930-6.
13. Barcellini W, Fattizzo B, Zaninoni A. Current and emerging treatment options for autoimmune hemolytic anemia. *Expert Rev Clin Immunol* 2018;14:857-72.
14. Chen C, Wang L, Han B, et al. Autoimmune hemolytic anemia in hospitalized patients. *Medicine (Baltimore)* 2020;99:e18739.
15. Durigon G, Sekine L, Franz JPM, et al. Transfusion and apheresis science aspects of laboratory characteristics, analysis of alloimmunization, and searching for predictors related to survival in patients with autoimmune hemolytic anemia. *Transfus Apher Sci* 2023;103741.
16. Petz LD. A physician's guide to transfusion in autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol* 2004;124:712-6.
17. Vereniging NI. Bloedtransfusiebeleid. 2019;1-20. Te raadplegen via [https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/bloedtransfusiebeleid/transfusiebeleid\\_bij\\_de\\_niet\\_acuut\\_bloedende\\_patient.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/bloedtransfusiebeleid/transfusiebeleid_bij_de_niet_acuut_bloedende_patient.html).
18. Johnson ST, Puca KE, Case C. Evaluating patients with auto immune hemolytic anemia in the transfusion service and immunohematology reference laboratory: pretransfusion testing challenges and best transfusion management strategies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2022;2022:96-104.
19. Capecchi M, Ciavarella A, Artoni A, et al. Thrombotic complications in patients with immune-mediated hemolysis. *J Clin Med* 2021;10:1764.
20. Arbach O, Funck R, Seibt F, et al. Erythropoietin may improve anemia in patients with autoimmune hemolytic anemia associated with reticulocytopenia. *Transfus Med Hemotherapy* 2012;39:221-3.
21. Li BJ, Yuan X, Jiang YJ, et al. Retrospective analysis of 30 severe autoimmune hemolytic anemia patients treated by whole blood exchange transfusion. *Transfusion* 2015;55:2231-7.
22. Deng J, Zhou F, Wong CY, et al. Efficacy of therapeutic plasma exchange for treatment of autoimmune hemolytic anemia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Apher* 2020;35:294-306.
23. Röth A, Bommer M, Huttmann A, et al. Eculizumab in cold agglutinin disease (DECADE): An open-label, prospective, bicentric, nonrandomized phase 2 trial. *Blood Adv* 2018;2:2543-9.
24. De Boer EC, Jalink M, Delvasto-Nuñez L, et al. C1-inhibitor treatment in patients with severe complement-mediated autoimmune hemolytic anemia. *Blood Adv* 2023;7:3128-39.
25. Röth A, Berentsen S, Barcellini W, et al. Sutimlimab in patients with cold agglutinin disease: results of the randomized placebo-controlled phase 3 CADENZA trial. *Blood* 2022;140:980-91.