

Het DRAIHA-onderzoek: DataRegistratie van patiënten met Auto-Immuun Hemolytische Anemie, met als doel de diagnostiek te verbeteren en gepersonaliseerde behandelprotocollen voor AIHA-patiënten te ontwikkelen

The DRAIHA study: Data Registry of AutoImmune Hemolytic Anemia, to improve diagnostic testing for the development of personalized treatment protocols in AIHA patients

drs. M. Jalink^{1,2,8}, dr. L.E.M. Oosten^{3,4}, prof. dr. S.S. Zeerleder^{5,6,7}, prof. dr. M. de Haas^{1,4,8}

SAMENVATTING

Auto-immuun hemolytische anemie (AIHA) is een zeldzame aandoening die wordt veroorzaakt door autoantistoffen gericht tegen de eigen erythrocyten. Het is een heterogeen ziektebeeld waarbij de ernst van de ziekte afhankelijk is van onder andere de bindingskarakteristieken van de autoantistoffen en van de activatie van componenten van het immuun-systeem volgend op deze binding, zoals eventuele complementactivatie. Verder kan de aan- of afwezigheid van een onderliggende ziekte invloed hebben op het ziektebeloop. Het DRAIHA-onderzoek is een prospectief multicenter cohortonderzoek waarbij een unieke landelijke databank voor patiënten met AIHA wordt opgericht. Deze databank maakt het mogelijk diagnostische kenmerken in correlatie met klinische eigenschappen en behandeluitkomst te evalueren. Met deze gegevens willen we de kennis over de

pathofysiologie en diagnostiek van AIHA verbeteren. Het primaire doel van het onderzoek is om diagnostische voorspellers te definiëren voor het ziektebeloop en de behandeluitkomst van AIHA en voor een efficiënte en veilige bloedtransfusie bij de individuele patiënt.

(NED TIJDSCHR HEMATOL 2019;16:364-7)

SUMMARY

Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) is a rare disease caused by auto-antibodies against red blood cells (RBCs). It is a heterogeneous disease and the severity depends on different characteristics of the auto-antibody, leading to activation of components of the immune system such as complement. The presence of an underlying condition can modulate the course of disease. The DRAIHA study is a multicenter prospective cohort study which will yield a national

¹Sanquin Research, afdeling Center for Clinical Transfusion Research, ²internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Amsterdam UMC, locatie AMC, ³internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Leids Universitair Medisch Centrum, ⁴afdeling Immunohematologie en Bloedtransfusie, ⁵internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Inselspital, Universitair Medisch Centrum Bern, Zwitserland, ⁶afdeling Biomedical Research, Universiteit Bern, Zwitserland, ⁷afdeling Immunopathologie, Sanquin Research and Landsteiner Laboratory, Amsterdam UMC, ⁸afdeling Immunohematologische Diagnostiek, Sanquin Diagnostiek.

Correspondentie graag richten aan mw. M. Jalink, Sanquin Diagnostiek Q2, Intern Postvak 59, Antwoordnummer 16031, 1000 SE Amsterdam, e-mailadres: m.jalink@sanquin.nl.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: Sanquin PPOC (Proces en Product Ontwikkeling Cellulaire bloedproducten)-beurs.

Trefwoorden: auto-immuun hemolytische anemie, registratie

Keywords: autoimmune hemolytic anemia, registry

ONTVANGEN 25 JULI 2019, GEACCEPTEERD 27 AUGUSTUS 2019.

registry and databank that is unique for AIHA. This databank allows us to perform a well-organized centralized collection of clinical data in combination with laboratory data of AIHA patients. With these data we want to improve our knowledge of the patho-

physiology and to improve diagnostic testing. The primary study endpoint is to determine diagnostic predictors for the course of AIHA treatment outcome and safe and efficient blood transfusion in the individual AIHA patient.

INLEIDING EN ACHTERGROND

Auto-immuun hemolytische anemie (AIHA) is een relatief zeldzame aandoening met een geschatte incidentie van 1-3 per 100.000 personen per jaar. Theoretisch wordt de diagnose gesteld bij tekenen van (gecompenseerde) anemie en hemolyse in het laboratoriumonderzoek, meestal in combinatie met een positieve directe antiglobulinetest (DAT). In de praktijk kan dit een uitdaging zijn. In meer dan 50% van de gevallen is sprake van een onderliggende ziekte zoals een lymfoproliferatieve of andere maligne aandoening, dan wel een auto-immuunziekte of een infectie.¹⁻³ Kennis over de uiteenlopende pathofysiologie gecorreleerd aan het auto-antistofprofiel en mogelijke andere diagnostische parameters, in combinatie met het onderliggende ziektebeeld, is van groot belang om een snelle, veilige en effectieve behandeling te waarborgen.

Erythrocytenautoantistoffen worden ook bij bloeddonors gevonden. De incidentie van een positieve DAT bij ogenschijnlijk gezonde bloeddonors varieert in de literatuur tussen 1:1.000 tot 1:36.000 per jaar. Een percentage van 5-10% van deze donors zal in de loop van maanden tot jaren AIHA ontwikkelen. Ook lijkt er een toegenomen risico op het ontwikkelen van andere auto-immuunziekten en maligniteiten,

TABEL 1. In- en exclusiecriteria DRAIHA-onderzoek.

Inclusiecriteria
Patiënten ouder dan 3 maanden
Patiënten met hemolyse, een positieve DAT en een positief eluaat
Patiënten met hemolyse, een positieve DAT met alleen complement, een negatief eluaat
Donors met een positieve DAT en een positief eluaat
Donors met koude auto-antistoffen, reactief bij 30 graden
Exclusiecriteria
Geen 'informed consent'

met name lymfoproliferatieve ziekten.^{4,5} Voor de counseling van bloeddonors is meer kennis over de betekenis van het autoantistofprofiel noodzakelijk.

LEDEN VAN HET 'DRAIHA-CONSORTIUM'

- M. de Haas, C.C. Folman en M. Jalink, Sanquin Diagnostiek
- J.M.I. Vos en J.H. Klinkspoor, Amsterdam UMC, locatie AMC
- P. te Boekhorst, E.J. Huisman en H. Russcher, Erasmus MC
- J.L.H. Kerkhoffs en F. Hudig, HagaZiekenhuis
- O. Visser en J.M.M. Rondeel, Isala
- D.E. Issa en N.C.V. Péquériaux, Jeroen Bosch Ziekenhuis
- I. Houtenbos en B.A. de Boer, Kennemer Gasthuis
- J.J. Zwaginga, L.E.M. Oosten en A. Albersen, Leids Universitair Medisch Centrum
- E.A.M. Beckers en Y. Henskens, Maastricht UMC
- C. van Rooijen en J. Slomp, Medisch Spectrum Twente
- W. Terpstra en A. Leyte, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, locatie Oost
- D. Evers en A. van den Bos, Radboudumc
- H.R. Koene en C.M. Hackeng, St. Antonius Ziekenhuis
- A.B.U. Mäckelburg en M.V. Lukens, UMC Groningen
- E.J. van Beers, K.M.J. Heitink-Pollé en K.M.K. de Vooght, Van Creveldkliniek, UMC Utrecht

HET DRAIHA-ONDERZOEK

Het primaire doel van het DRAIHA-onderzoek (DataRegistratie van patiënten met Auto-Immuun Hemolytische Anemie) is om meer inzicht te verkrijgen in de complexe pathofysiologie van AIHA door de correlatie tussen uitkomsten van bestaande en nieuwe diagnostische testen met klinische uitkomsten te onderzoeken. De opbrengst van het uitbreiden van het huidige diagnostisch palet met verdiepende analyses van immunologische cel-subsets, met ontstekingsparameters, cytokineprofielen en eventuele genetische risicofactoren zal worden onderzocht. Klinische gegevens zullen nauwkeurig in kaart worden gebracht (o.a. medicatie, onderliggende ziekte, behandeling en respons). Met de dataset zal worden onderzocht met welke parameters het ziektebeloop van AIHA en de respons op behandeling is te voorspellen. Daarnaast zal het onderzoek gegevens opleveren die revisie en zo nodig aanpassing van de huidige behandel- en transfusierichtlijnen mogelijk maken.

De aanwezigheid van erythrocytenautoantistoffen is bij gezonde personen regelmatig een toevalsbevinding. Meer onderzoek is nodig om de associatie tussen een positieve DAT en het

risico op auto-immuunziekten en maligniteiten te bevestigen. Vandaag de dag ontbreekt een duidelijke richtlijn voor counseling en follow-up van DAT-positieve bloeddonors. Er zal een richtlijn worden opgesteld om DAT-positieve bloeddonors met klinisch relevante antistoffen zonder hemolyse te counsellen en te vervolgen in de tijd.

STUDIEOPZET

In dit observationele multicenter cohortonderzoek kunnen patiënten vanaf de leeftijd van 3 maanden oud, die voldoen aan de inclusiecriteria (zie *Tabel 1*), worden geïncludeerd. Er wordt een anonieme op internet gebaseerde databank (CASTOR) aangemaakt waarin zowel klinische als laboratoriumeigenschappen worden gecombineerd. Bij inclusie en na 12-18 maanden zal de onderzoeker de klinische gegevens betreffende onder meer de voorgeschiedenis, medicijngebruik, het eventueel onderliggende ziektebeeld en indien van toepassing, de behandeling(en) en resultaten daarvan vastleggen. Standaard hemolyseparameters worden geregistreerd en daarnaast zal na toestemming, bij patiënten vanaf 16 jaar, bij inclusie en na 12-18 maanden tijdens een reguliere



FIGUUR 1. De 14 Nederlandse ziekenhuizen die deelnemen aan het DRAIHA-onderzoek.

bloedafname extra bloed en urine worden afgenomen voor researchdoeleinden. Bij patiënten jonger dan 16 jaar zal geen extra bloed voor researchdoeleinden worden afgenomen, maar zal het regulier afgenomen laboratoriumonderzoek in combinatie met de klinische gegevens in de databank worden geregistreerd. De belasting van het onderzoek is minimaal, er zijn geen vragenlijsten voor de patiënten en/of de behandelend artsen.

Bij bloeddonors die voldoen aan de inclusiecriteria zal bij inclusie en na 12-18 maanden een korte vragenlijst worden afgenomen. Daarnaast zal tijdens een regulier geplande bloedafname extra bloed worden afgenomen voor researchdoeleinden.

Het DRAIHA-onderzoek is een WMO-plichtig onderzoek dat door de METC Leiden Den Haag Delft is goedgekeurd. In het Radboudumc is het onderzoek momenteel geopend voor inclusie. In verband met de lokale goedkeuringsprocedures en onderzoekscontracten die met elk afzonderlijk ziekenhuis worden gemaakt, is het helaas nog niet mogelijk om patiënten vanuit andere ziekenhuizen al te includeren. Samen met de leden van het 'DRAIHA-consortium' wordt er hard gewerkt om het onderzoek ook in 13 andere Nederlandse centra te openen (zie *Figuur 1*, pagina 366).

CONCLUSIE

In het DRAIHA-onderzoek wordt de uiteenlopende pathofysiologie van AIHA bestudeerd, worden diagnostische testresultaten in correlatie met de klinische uitkomsten onderzocht en zal de huidige richtlijn voor adequate therapie, transfusie en follow-up van patiënten en bloeddonors met een positieve DAT worden gereviseerd.

REFERENTIES

1. Barros MM, et al. Warm autoimmune hemolytic anemia: recent progress in understanding the immunobiology and treatment. *Transfus Med Rev* 2010;24:195-210.
2. Go RS, et al. How I treat autoimmune hemolytic anemia. *Blood* 2017; 1;129:2971-9.
3. Hill A, Hill QA. Auto-immune hemolytic anemia. *American Society of Hematology* 2018.
4. Rottenberg Y, et al. Blood donors with positive direct antiglobulin test are at increased risk for cancer. *Transfusion* 2009;49:838-42.
5. Hannon JL. Management of blood donors and blood donations from individuals found to have a positive direct antiglobulin test. *Transfus Med Rev* 2012;26:142-52.