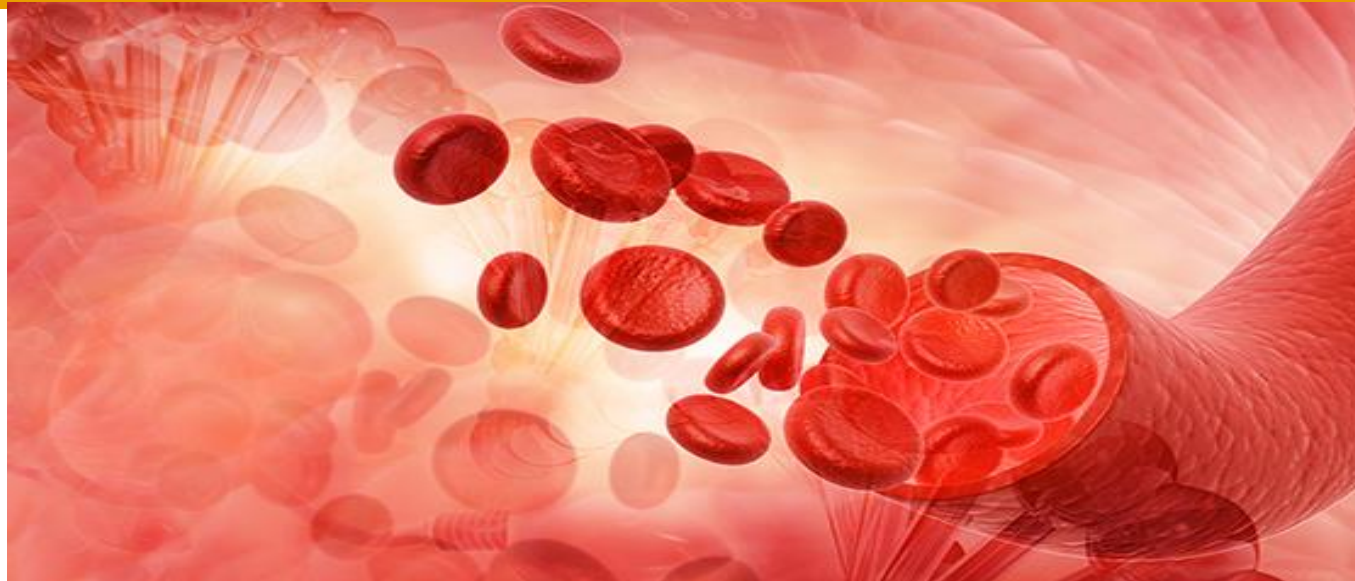


2^e landelijke dag AIHA 2022

Josephine Vos, internist Hematoloog
Amsterdam UMC & Sanquin, Amsterdam





Programma Mini-college AIHA

1. Wat is AIHA? Warm & koud
2. Hoe wordt AIHA behandeld? Inclusief: nieuwe ontwikkelingen
3. Vraag en antwoord



Waarschuwing





AIHA: zeldzame ziekte

- Nieuwe diagnose
 - AIHA: 17/miljoen/jaar (NL $\pm$ 300/jaar)
 - Koude antistof AIHA 2/miljoen per jaar (NL: 35/jaar)
- Levend met AIHA
 - AIHA: 170/miljoen (NL $\pm$ 3000 personen)
 - Koude antistof AIHA 10/miljoen per jaar (NL: $\pm$ 175 personen)

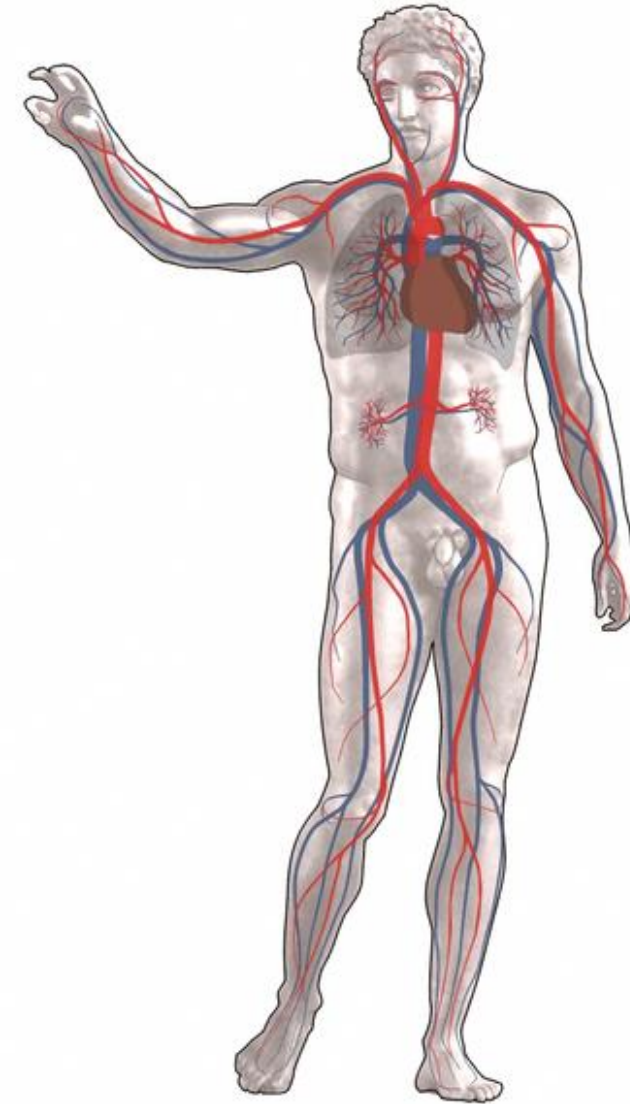
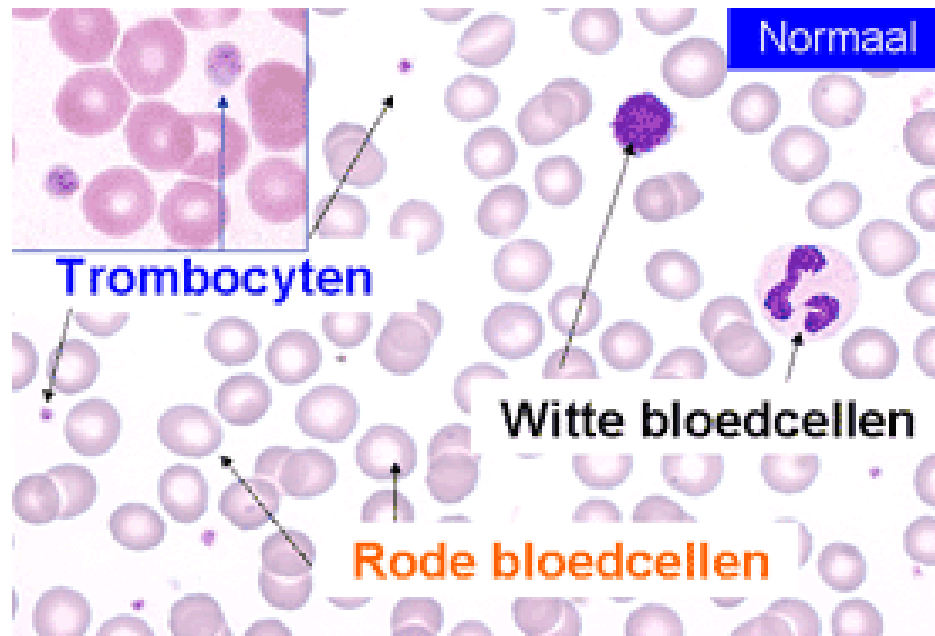
Bloed



essentieel onderdeel van de mens

1/13 lichaamsgewicht

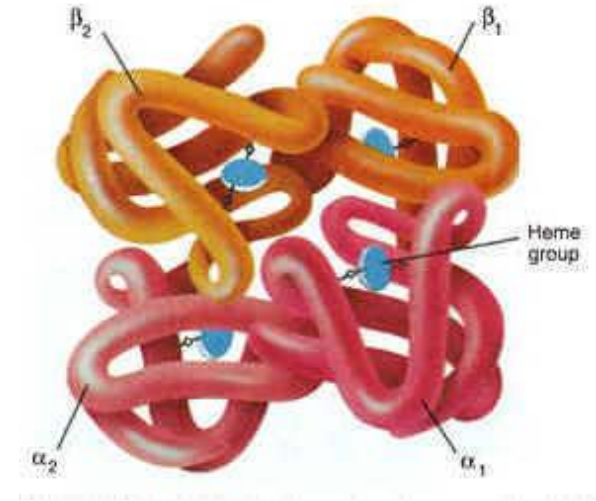
volwassene: 4-6 liter bloed



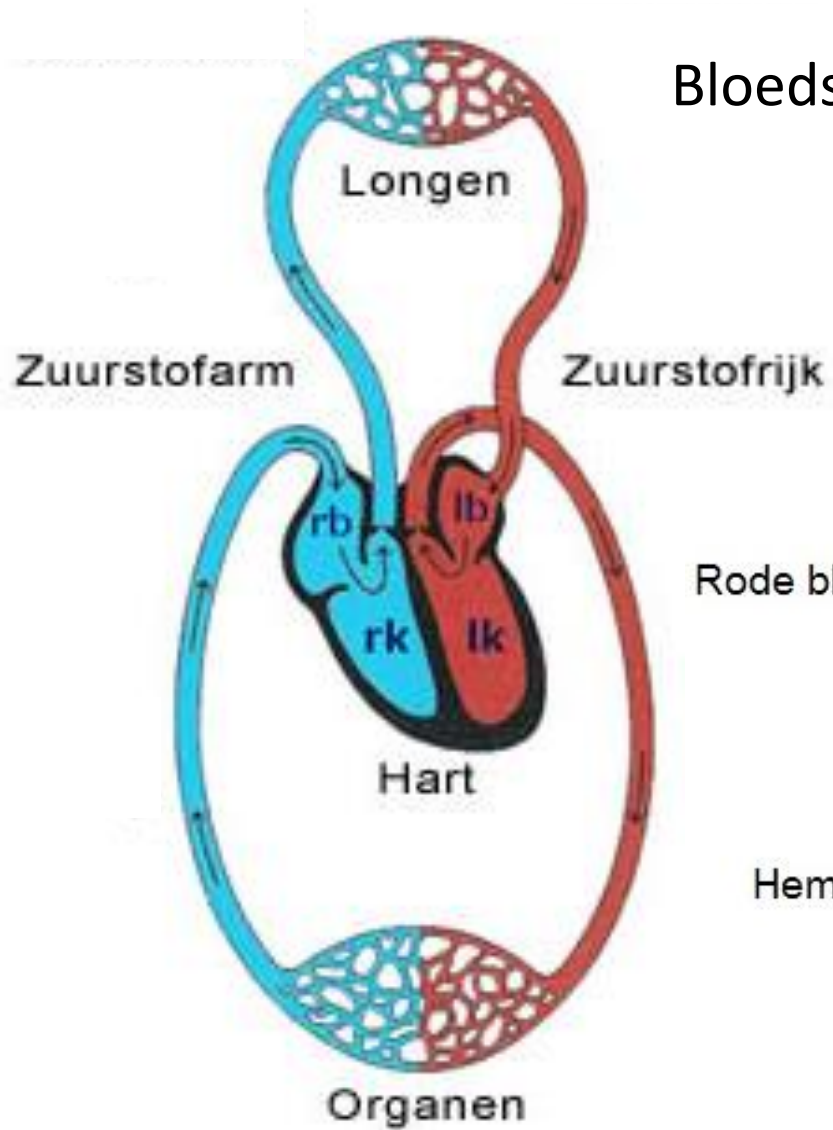


Rode bloedcellen = Erythrocyten

- Elk moment circuleren in ons bloed 25.000 miljard rode bloedcellen
 - Aanmaak in het beenmerg: 150.000.000 / minuut
 - Aanmaak/afbraak per dag: 200 miljoen
- Hoofddoel: zuurstof-transport van en naar de weefsels
- Inhoud rode bloedcel: 96% hemoglobine (Hb)



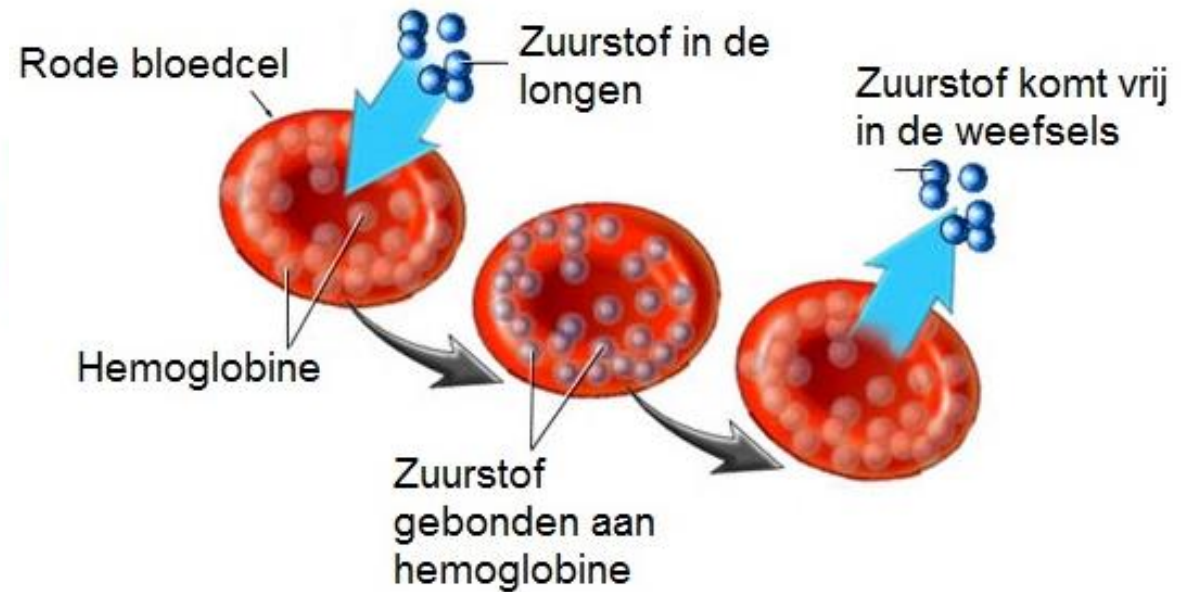
Zuurstoftransport



Bloedsomloop

Normaalwaarden:

- man Hb 8.5-11.0 mmol/L
- vrouw Hb 7.5-10.0 mmol/L





Dus wat zijn de klachten bij lage erythrocyten/Hb (bloedarmoede, anemie)

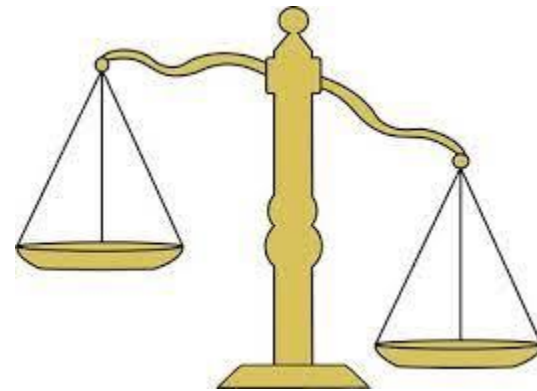
- **vermoeidheid**
- bleekheid
- kortademigheid (hijgen bij inspanning)
- snelle hartslag, hartkloppingen
- Hoofdpijn, slappe, sloomheid, etc





Hoe ontstaat bloedarmoede bij AIHA

- Afbraak van rode bloedcellen
- Meer afbraak dan aanmaak → tekort
- Door auto-antistoffen
- auto betekent: "zelf" . Dus antistoffen tegen iets van jezelf: dat hoort niet
- Het is dus een auto-immuun ziekte
- (Geen ijzertekort)



Aanmaak =
reticulocyten

afbraak =
LDH, bili, hapto



Afweerlinies			
actief binnen 0 tot 12 uur		actief binnen 1 tot 7 dagen	
1 ^{ste} afweerlinie	2 ^{de} afweerlinie	3 ^{de} afweerlinie	
uitwendig	inwendig		
passieve barrières	aangeboren afweersysteem	verworven afweersysteem	
huid  dwarsdoorsnede van de huid slijmvliesen: • luchtwegen • spijsverteringskanaal • urinewegen en vagina uitscheidingsproducten: • speeksel • talg • tranen • transpiratie • urine • maagzuur. neushaar trilharen in luchtwegen	valt meerdere typen ziekteverwekkers aan afweer blijft gelijk na herhaalde infectie fagocytose: • macrofagen • mestcellen • granulocyten • natural killer cellen • dendritische cellen  dendritische cel antimicrobiële eiwitten: • complementeiwitten • interferonen koorts	valt één type ziekteverwekker aan afweer neemt toe na herhaalde infectie cellulaire afweer • T-cellen (geactiveerd/killer) • T-geheugencellen  geactiveerde T-cel  natural killer cel (NK-cel)	humorale afweer • B-cellen • antistoffen • B-geheugencellen  B-cel  antistoffen





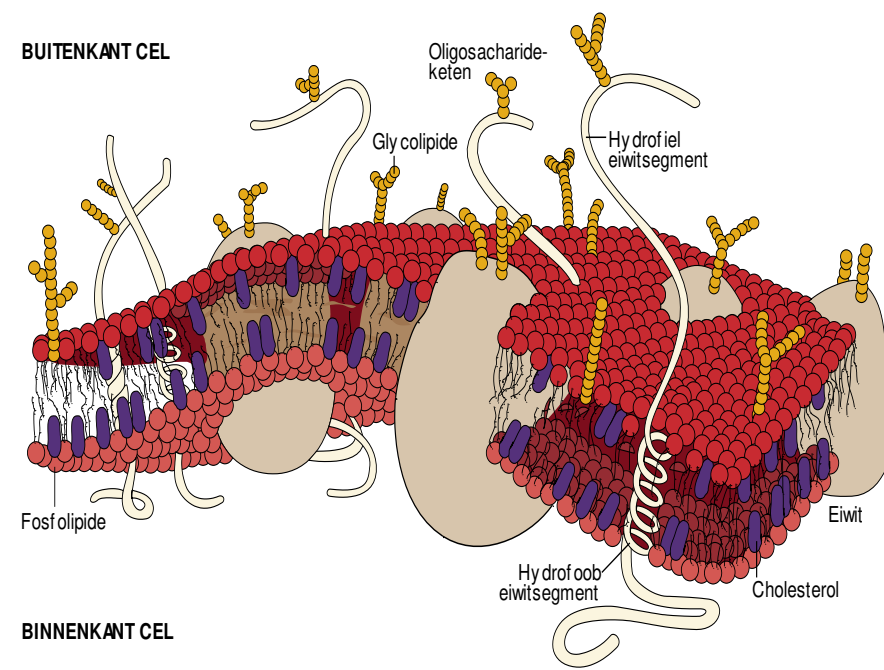
Als het afweersysteem de weg kwijt raakt: auto-immuun ziekte

“eigen doelpunt scoren”: niet de bedoeling

- Antistoffen tegen “vlaggetje” op rode bloedcel
- Bloedafbraak = Hemolyse = AIHA:
- Auto-immuun hemolytische anemie



Buitenkant rode bloedcel





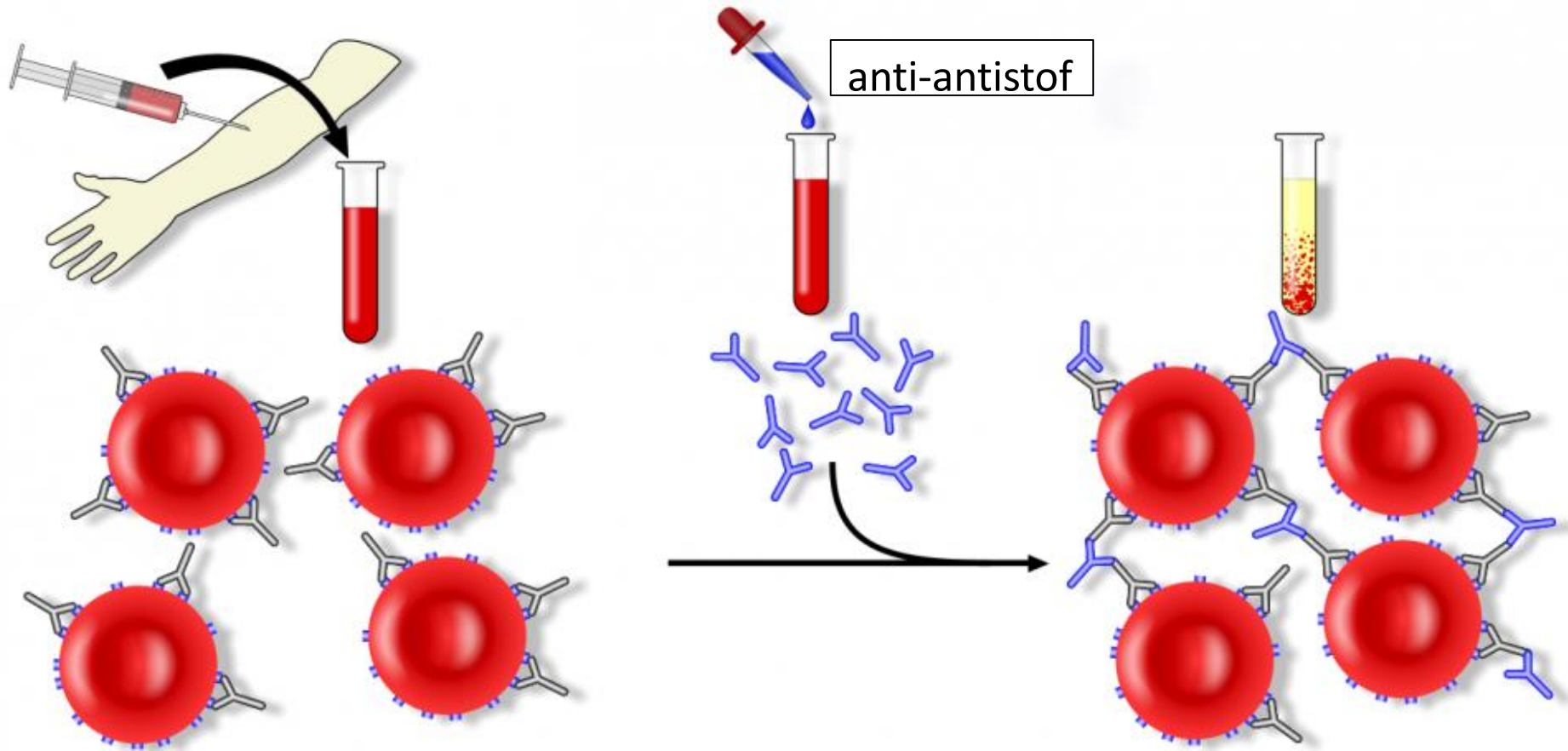
Diagnose AIHA

Kenmerken:

- Anemie: laag Hb
- tekenen van (afbraak) hemolyse bij bloedonderzoek: laag haptoglobine, hoog LDH en/of bilirubine
- Teken van verhoogde afbraak: reticulocyten verhoogd
- autoantistoffen aantoonbaar in directe antiglobuline test (DAT / Coombs)



Wat is nou die DAT (Directe antiglobuline test) =
Coombs test? → zitten er antistoffen op de erythrocyt





Indeling soorten AIHA



Hot

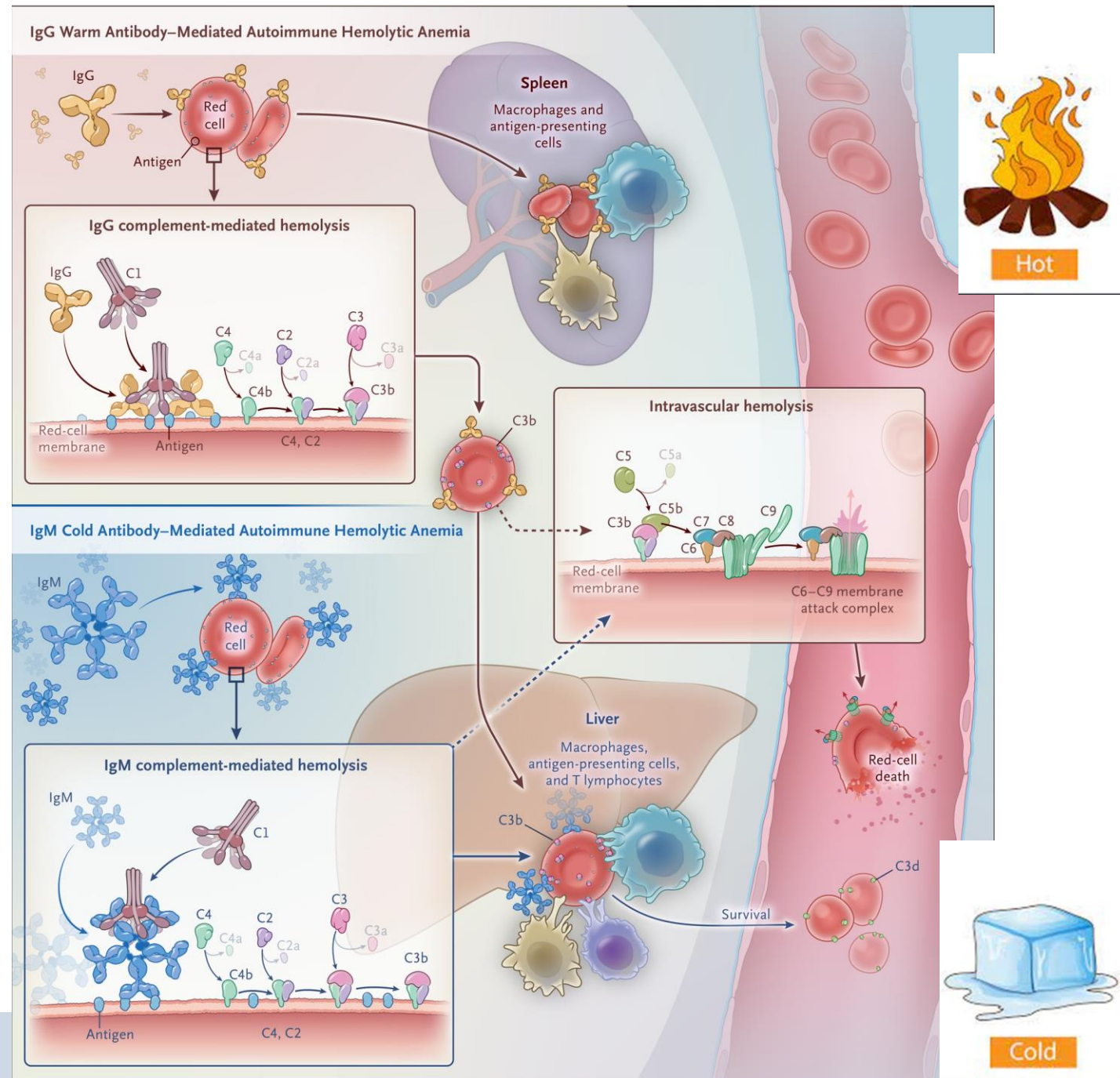


Cold

- Hoofdgroepen AIHA:
 - Warme AIHA (meestal IgG antistof, afbraak in de milt) -70%
 - Koude AIHA (meestal complementsysteem, afbraak in de lever) - 15%
 - Gemengde AIHA: kenmerken van beiden
 - Zeldzame varianten

Route van afbraak

- Milt versus lever



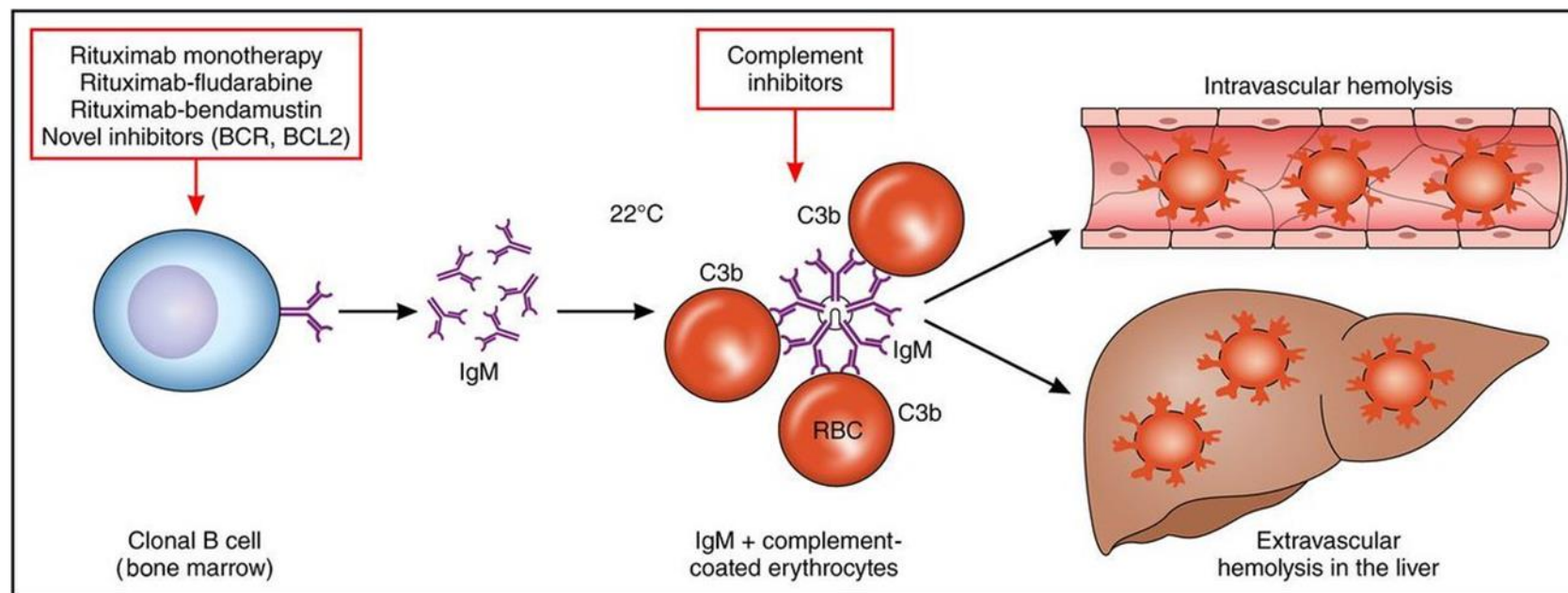


Warme AIHA en sommige koude AIHA: oorzaken

- Idiopathisch= primair=onbekend: ontregeling immuunsysteem zonder bekende aanleiding ($\pm$ 50%)
- Onderliggende lymfklierkanker, leukemie of beenmergkanker (meestal chronische varianten)
- Onderliggende afweerstoornis (immuundeficientie)
- Onderliggende reumatologische ziekte (SLE, reuma, Crohn)
- Infectie (dan meestal tijdelijke AIHA)
- Evans syndroom: combinatie van AIHA en ITP (immuun trombopenie)

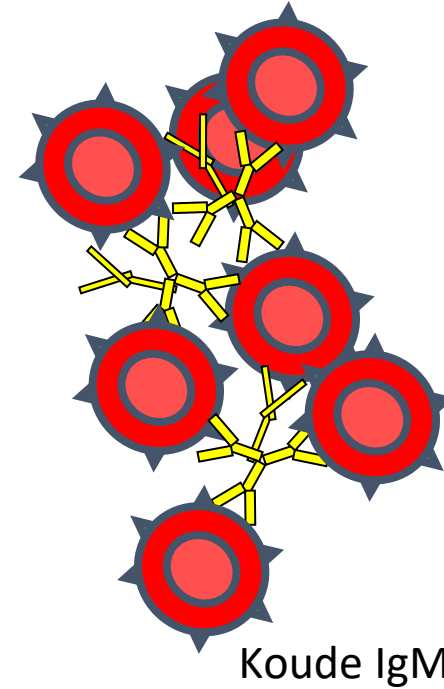
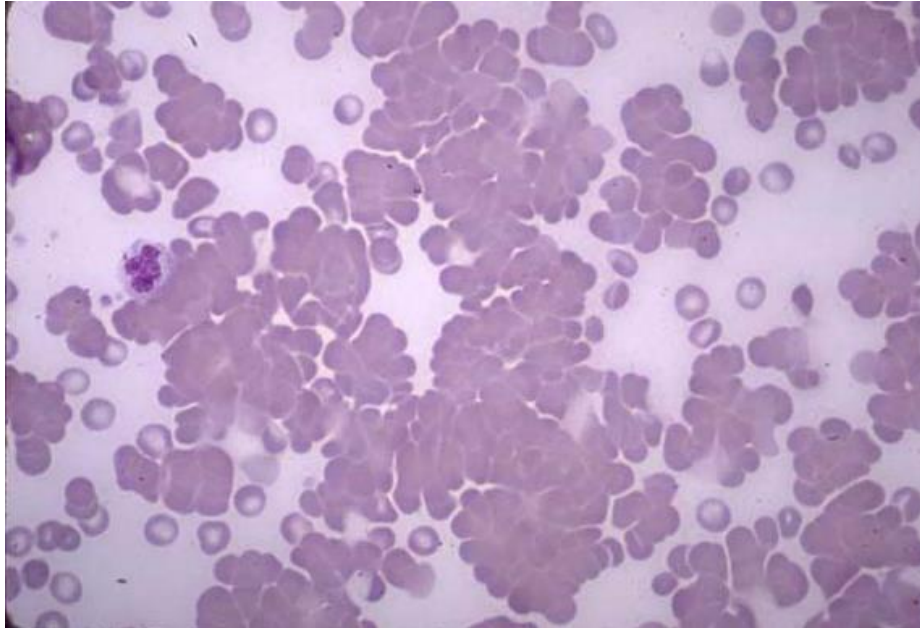


90% chronische koude AIHA: Chronisch (voorstadium) beenmergkanker met IgM paraproteïne (MGUS? Waldenstrom? CAD)





Klontering (agglutinatie): blauwe verkleuringen = acrocyanose





Intermezzo: FAQ's type AIHA / oorzaken

- Hebben mensen met AIHA meer kans op andere auto-immuunziekten? Zo ja, welke?
- Welke externe factoren hebben invloed op de mate van hemolyse?
- Wat is de oorzaak van warme AIHA?
- Wat is de invloed van het weer / temperatuur bij warme AIHA?
- Kan je lichte afbraak hebben die niet in het bloed te zien is
- Niet bij iedereen wordt een duidelijke warme of koude diagnose gesteld.
Komt dit vaker voor?
- Is AIHA erfelijk?



Hoe kom je eraf? Behandeling AIHA

- Behandeling afhankelijk van
 - Type AIHA
 - Eventuele onderliggende oorzaak
 - Ernst van de AIHA
 - Eigenschappen patient
- Algemeen:
 - Foliumzuur suppletie
 - Bij koude antistoffen: warm houden!
 - Bij ernstige bloedarmoede: transfusie
 - Onderdrukking van het afweersysteem / de antistoffen

Standard therapies for warm AIHA

steroids

azathioprine, cyclosporine, cyclophosphamide

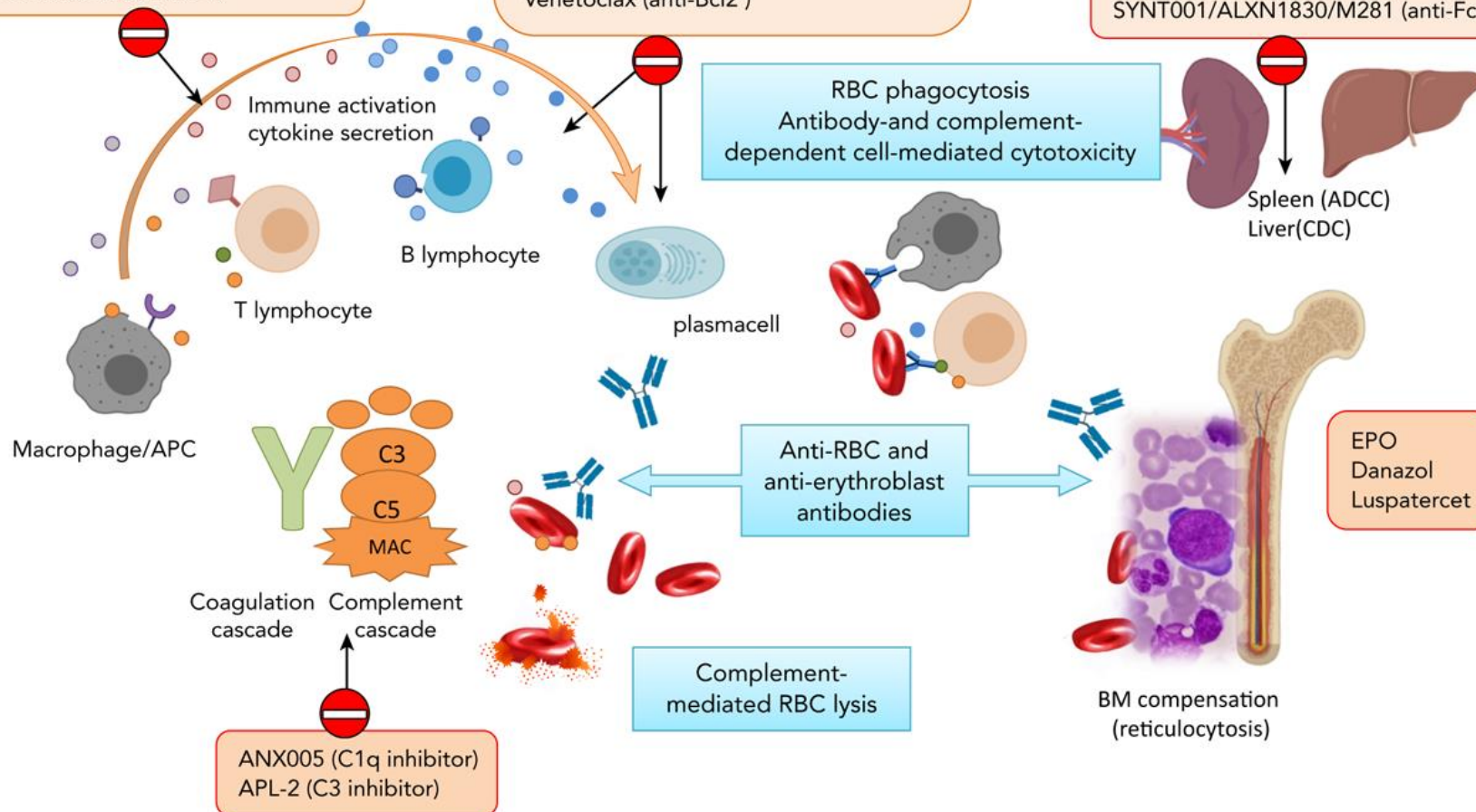
splenectomy

Target therapies for warm AIHA

Alemtuzumab (anti-CD52)
MMF (purine synthesis inhibitor)
Sirolimus (anti-mTOR)

Rituximab (anti-CD20)
Belimumab (BAFF-April system inhibitor)
Bortezomib (proteasome inhibitor)
Idelalisib (PI3Kd inhibitor)
Daratumumab (anti-CD38)
Ibrutinib (BTK inhibitor)
Venetoclax (anti-Bcl2)

Fostamatinib (Syk inhibitor)
SYNT001/ALXN1830/M281 (anti-FcRn)



Hot



Behandeling warme AIHA

“standaard” behandelingen

- Prednison (corticosteroiden): niet te snel stoppen
- Rituximab

Daarna:

- Splenectomie (milt verwijderen....)
- Epo
- Allerlei middelen: endoxan, neoral, cellcept, sirolimus
- IVIG/plasmaferese (tijdelijk)
- Nieuwe ontwikkelingen!

- NB: of behandeling van onderliggende ziekte!



Behandeling koude AIHA

- Prednison werkt niet/nauwelijks
- Milt verwijderen werkt niet
- Keep warm!
- Rituximab $\pm$ 40-70% effectief, tijdelijk effect
- Rituximab + bendamustine (chemotherapie): $\pm$ 70-75% effectief, langdurig
- Veel nieuwe ontwikkelingen



AIHA: studies en nieuwe ontwikkelingen



Amsterdam UMC, locatie AMC

- 2018: door NFU aangewezen als expertisecentrum voor AIHA; 2021 verlengd.
 - AIHA: **speerpunt** van onze hematologieafdeling
 - Zorgpad voor **patientenzorg**
 - **Wetenschappelijk onderzoek** (in samenwerking met Sanquin)
 - **Klinische trials** met nieuwe medicijnen voor AIHA
 - **Samenwerking** met Nederlandse centra (met name Dr. L. Oosten, LUMC en Dr. D. Evers, RadboudMC) via **landelijke AIHA werkgroep** van NVVH
 - Nauw contact met **patientenvereniging**



Patiënt, Arts, Wetenschapper: samenwerking om verder te komen





Waarom wetenschappelijk onderzoek naar AIHA

- We begrijpen nog zoveel niet van deze aandoeningen
 - Waarom krijgt de ene mens het wel en de ander niet
 - Wat is de relatie met eventueel onderliggende andere ziekten en hoe kun je dat dan het best behandelen?
 - Waarom leidt de ene antistof tot veel afbraak en de andere bijna of helemaal niet
 - Waarom reageert de een wel op een bepaalde behandeling en de ander niet
 - Hoe kunnen we het best omgaan met bloedtransfusies bij AIHA
 - ... etc etc



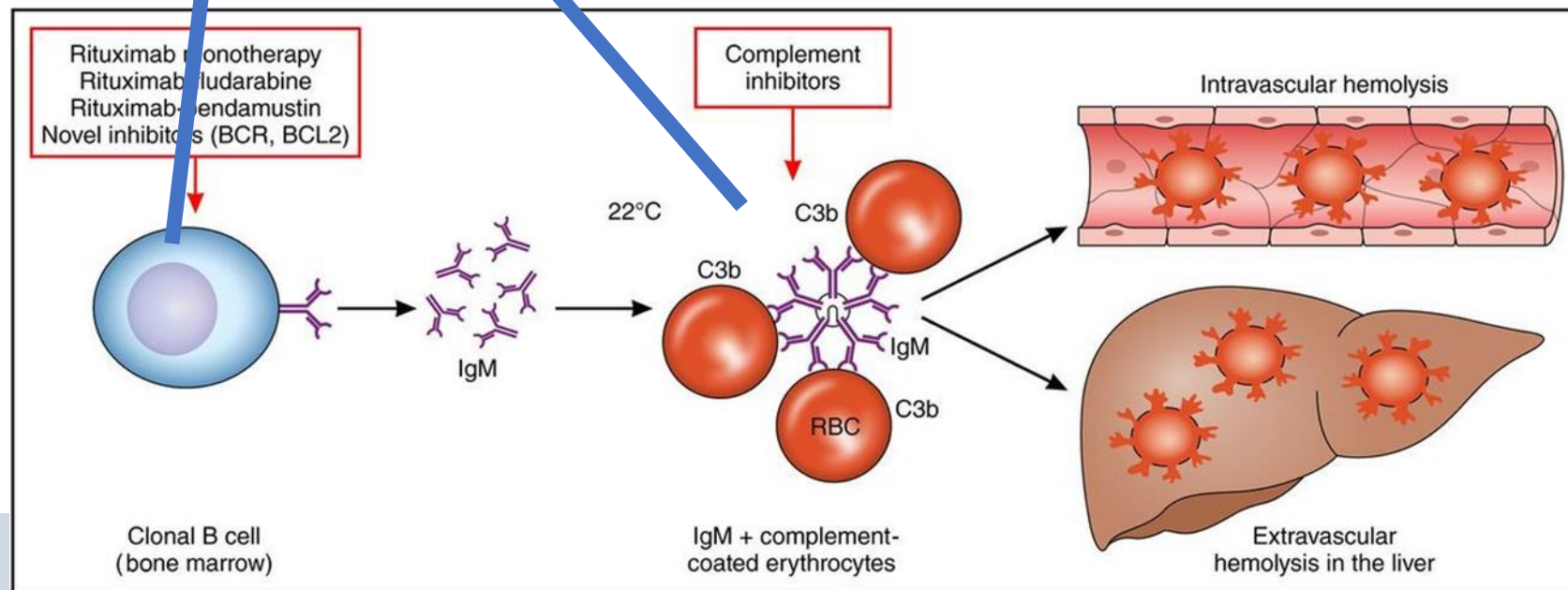
Waarom klinische trials bij AIHA?

- Koude antistoffen: moeilijk te behandelen, alleen rituximab maar ~50% effectief en altijd tijdelijk, R-chemo ~50-70% maar ook tijdelijk en veel bijwerkingen, werkt langzaam
- Warme antistoffen: meer opties maar er blijft een groep patienten met geen effect van of contra-indicaties voor prednison, rituximab, splenectomie. Veel bijwerkingen & nog geen optimale behandeling.



Koude antistoffen

- Nieuwe ontwikkelingen:
 - Ibrutinib (pakt beenmerg aan: de bron van het probleem)
 - Complementremmers (pakken bloedafbraak aan maar niet de blauwe verkleuringen bij koude)





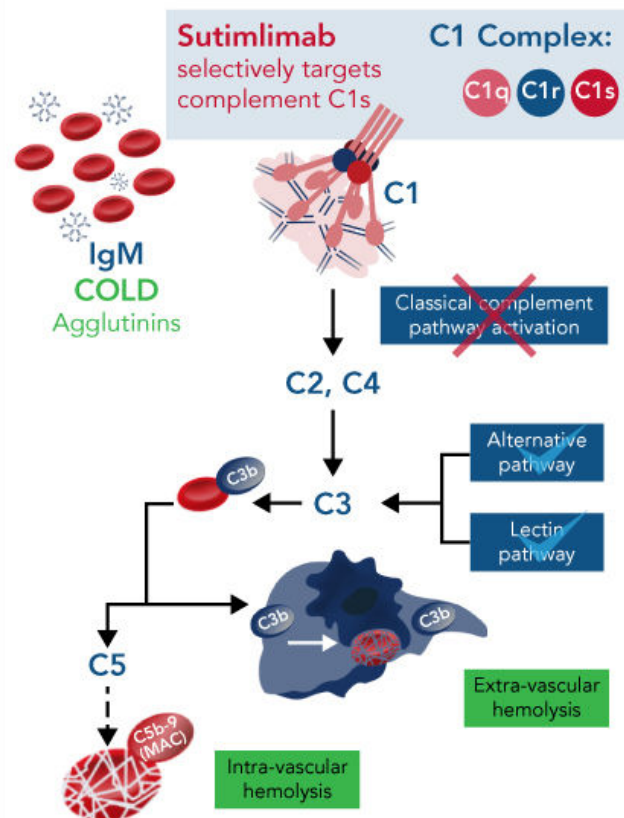
Complementremmers

- Cadenza, Cardinal trials met sutimlimab in Amsterdam UMC/LUMC gelopen. Middel komt waarschijnlijk 2023 op de markt voor ernstige koude AIHA na eerdere behandelingen in enkele ziekenhuizen
- PDY/LTS studie in Amsterdam UMC gelopen: veelbelovende opvolger van sutimlimab
- Sobi studie (pegcetacoplan): gaat deze maand open in Amsterdam UMC voor koude AIHA!



Sutimlimab in patients with cold agglutinin disease (CAD):

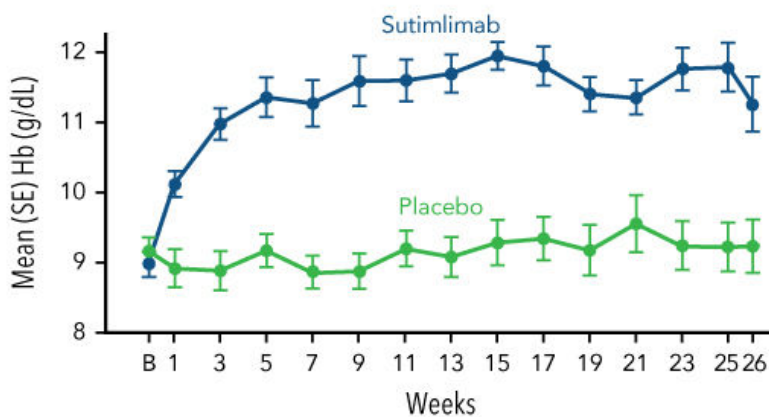
Randomized placebo-controlled phase 3 cadenza trial (NCT03347422)



Patient with
CAD
(No recent history
of RBC transfusion)



26-week Treatment period		Met composite Primary endpoint
Sutimlimab (N=22)		73% (n=16)
Placebo (N=20)		15% (n=3)
OR: 15.9, 95% CI 2.9–88.0; p<0.001		



Early and sustained
Effects of sutimlimab on:

- ✓ Anemia
- ✓ Hemolysis
- ✓ Fatigue

No meaningful changes
observed with placebo

CI, confidence interval; Hb, hemoglobin; IgM, immunoglobulin M; MAC, membrane attack complex; OR, odds ratio; RBC, red blood cells; SE, standard error

Alexander Röth et al. *Blood*

Sutimlimab treatment was effective and generally well tolerated. Results from CADENZA demonstrate that sutimlimab has the potential to be an important advancement in the treatment of hemolysis in CAD.



Sobi studie Pegcetacoplan

- De studie gaat deze maand open in AMC
- Wereldwijd 57 patiënten beoogd
- Criteria: Hb 5,6 of lager, koude AIHA.
- Kandidaten kunnen rechtstreeks met ons contact opnemen maar zullen vervolgens door hun behandelend hematoloog verwezen worden
- **Aanmeldingen via: hemat.trial@amsterdamumc.nl**



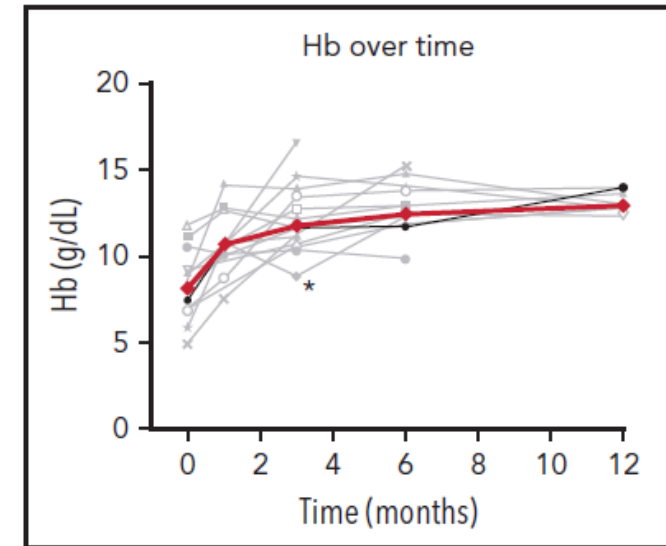
Voor/Nadelen complementremmers

- Geweldig effectief (en snel!) voor de hemolyse/bloedarmoede
- Moeten gebruikt blijven worden
- Doen niets aan de blauwe verkleuringen/acrocyanose (zelfs erger?)
- Doen eigenlijk niets aan de oorzaak van de ziekte
- Theoretisch risico op infecties
- Lange termijn follow up nog niet bekend, effectiviteit nog niet gepubliceerd:
is nu dus nog experimenteel en alleen te krijgen in studieverband



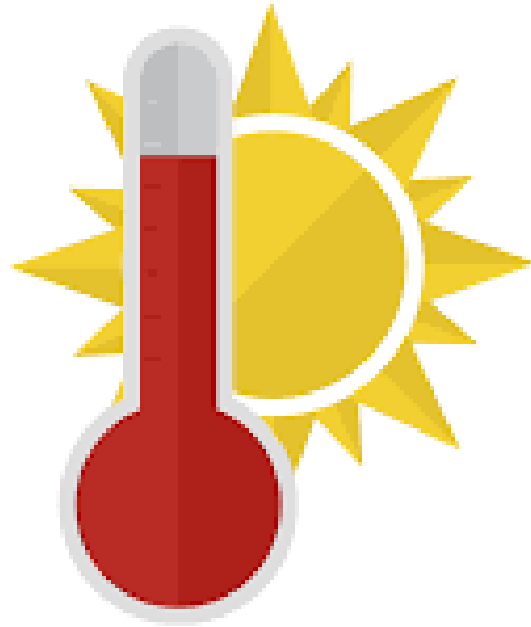
2023 geplande studie: HOVON 169: CaZa studie - gericht op de bron

- Koude antistoffen
- Behandeling met zanubrutinib (tablet, nieuwe generatie ibrutinib)
- Klinische trial opgezet vanuit Nederlandse AIHA werkgroep obv pilot studie Jalink/Vos
- Pakt zowel bloedarmoede/bloedafbraak als blauwe verkleuringen aan



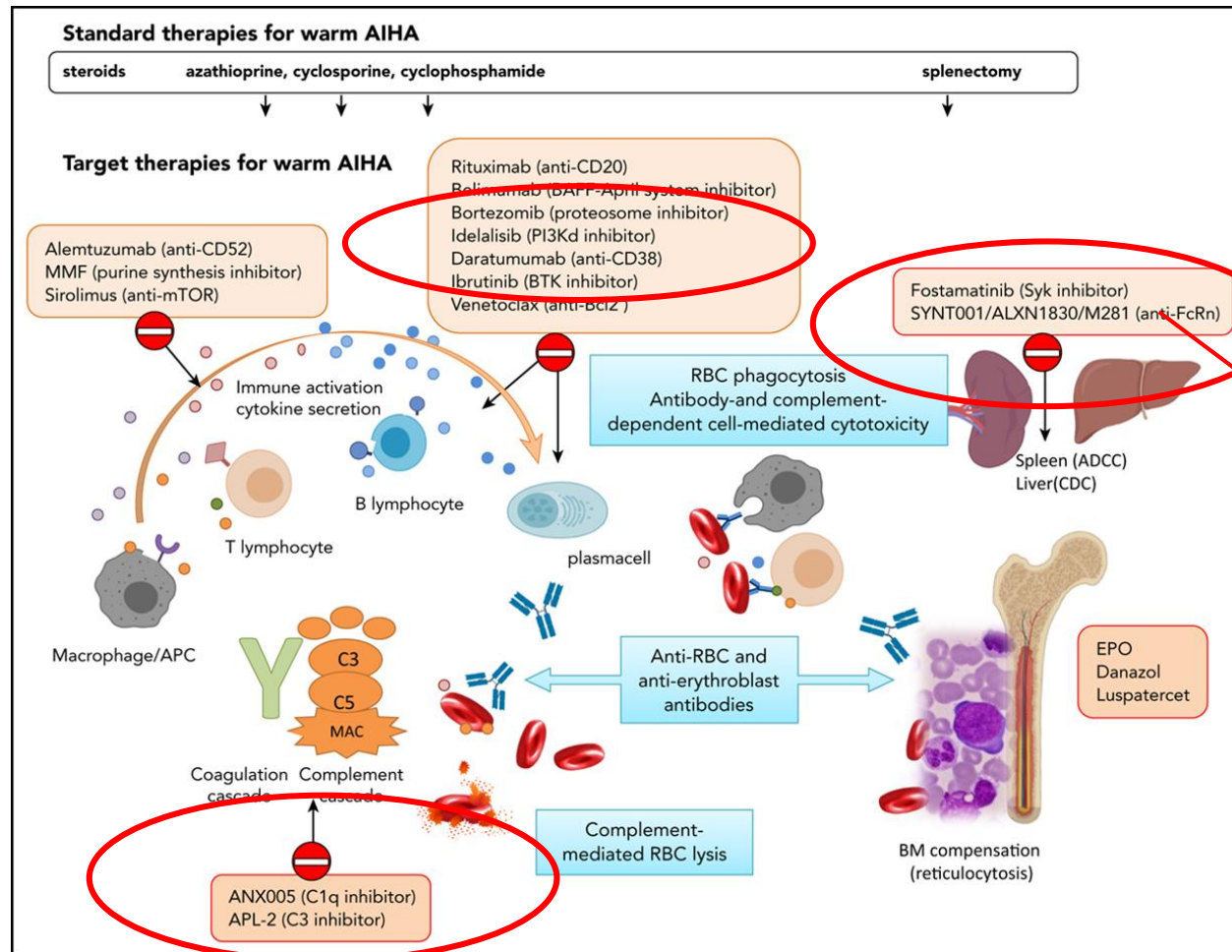


Studies bij AIHA: warme AIHA



Warme AIHA -> Nieuwe ontwikkelingen

Isatuximab trial:
Nu open in LUMC



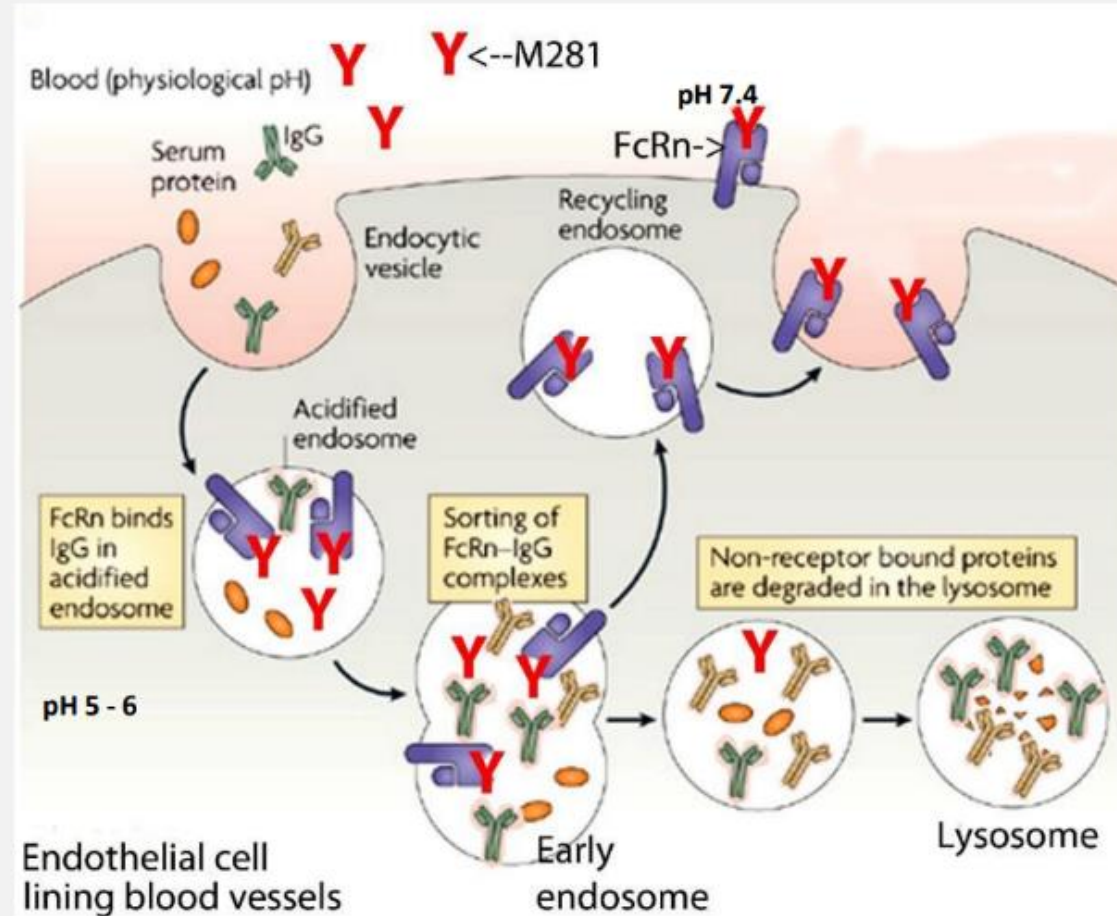
Fostamatinib trial:
was open in
Amsterdam UMC

Nipocalimab trial:
Nu Open in
Maastricht en
Amsterdam UMC

Nipocalimab:

gericht op IgG
zelf

FcRn inhibition decreases circulating IgG levels,
including pathogenic antibodies



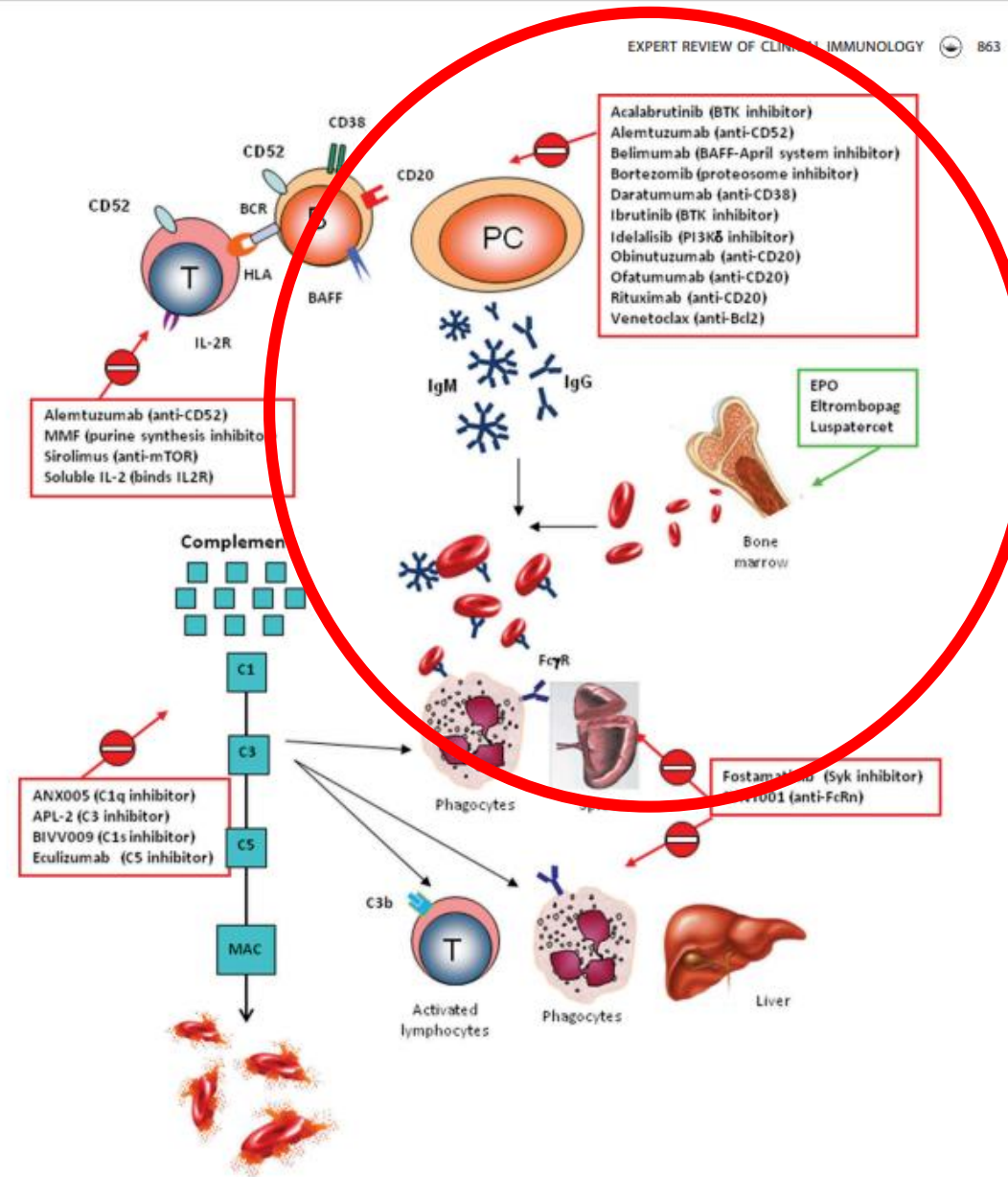


Deelname

- Studie loopt in Nederland in Amsterdam UMC (dr. Vos) en Maastricht UMC (dr. Beckers)
- Patienten kunnen worden aangemeld via hun behandelend arts
- trialbureau@amsterdamumc.nl

Isatuximab: gericht op bron van IgG- de plasmacel

- Studie loopt in Nederland in LUMC
- Patienten kunnen worden aangemeld via hun behandelarts
- Dr Oosten/Zwaginga LUMC





Andere nieuwe ontwikkelingen wAIHA

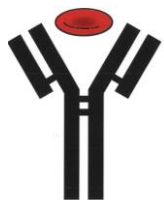
- Nederlandse / Internationale richtlijn wordt ontwikkeld
- Vele middelen die ook voor lymfklierkanker / beenmergkanker ontwikkeld worden
- Streven naar meer Europese samenwerking voor onderzoek



Landelijke AIHA studie: hoe krijgen we meer inzicht! DRAIHA

- DRAIHA studie: alle AIHA - Data Registry of Auto-immune Hemolytic Anemia
- Doel: 400 patienten
- Onderzoek naar eigenschappen van de antistoffen, de erythrocyten en de patient: kunnen we beter voorspellen, classificeren en uiteindelijk beter behandelen
- Uniek in de wereld
- Opgezet vanuit Sanquin: prof de Haas, dr Jalink, F. Mulder





DRAIHA-studie

Data Registry of Autoimmune Hemolytic Anemia



Amsterdam UMC - loc. AMC

Dr. J.M.I. Vos

Amsterdam UMC - loc. Vumc

Drs. K. Groen

HagaZiekenhuis

Dr. J.L.H. Kerkhoffs

Isala Zwolle

Dr. O. Visser

Jeroen Bosch Ziekenhuis

Dr. D. Issa

Leiden UMC

Dr. L.E.M. Oosten

OLVG loc. Oost

Dr. W.E. Terpstra

RadboudUMC Nijmegen

Dr. D. Evers

St. Antonius Ziekenhuis

Dr. H.R. Koene

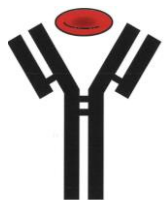
Deelname: via jouw arts of neem contact op met
patientenvereniging





Samengevat

- Het is heel belangrijk te weten welke vorm van AIHA iemand heeft
- AIHA is helaas meestal niet te genezen
- Maar gelukkig komen er steeds meer goede behandelingen bij via de klinische trials - proberen we in Nederland aan mee te blijven doen
- We weten nog onvoldoende voor welke patiënt welke behandeling het meest geschikt is
- Daarom is en blijft onderzoek naar de oorzaken en beste behandelingen zeer belangrijk!
- Deelname aan de DRAIHA studie kan in heel veel ziekenhuizen in Nederland



DRAIHA-studie

Data Registry of Autoimmune Hemolytic Anemia



Amsterdam UMC - loc. AMC

Dr. J.M.I. Vos

Amsterdam UMC - loc. Vumc

Drs. K. Groen

HagaZiekenhuis

Dr. J.L.H. Kerkhoffs

Isala Zwolle

Dr. O. Visser

Jeroen Bosch Ziekenhuis

Dr. D.Issa

Leiden UMC

Dr. L.E.M. Oosten

OLVG loc. Oost

Dr. W.E. Terpstra

RadboudUMC Nijmegen

Dr. D. Evers

St. Antonius Ziekenhuis

Dr. H.R. Koene





Vragen