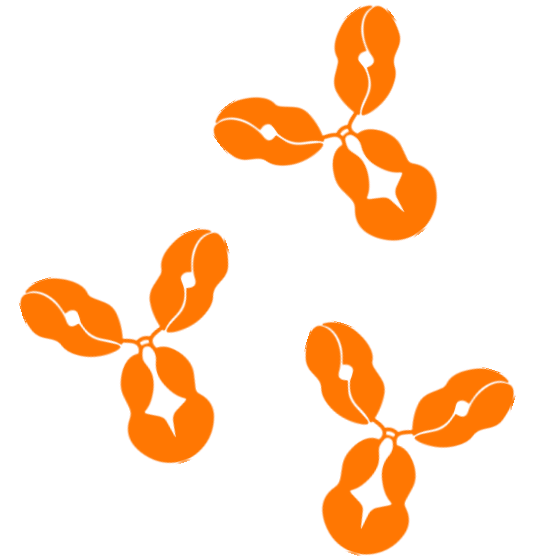


Hemovigilantie werkgroep

# Antistoffen en transfusiereacties

Peter Ligthart, Jessie Luken



# Antistoffen en transfusiereacties

Antistof response, Immunologie

Compatibiliteitsonderzoek

Andere antistoffen

Welke ernstig, welke geen reactie

Nieuwe ontwikkelingen op gebied van antistoffen onderzoek

Transfusiereacties

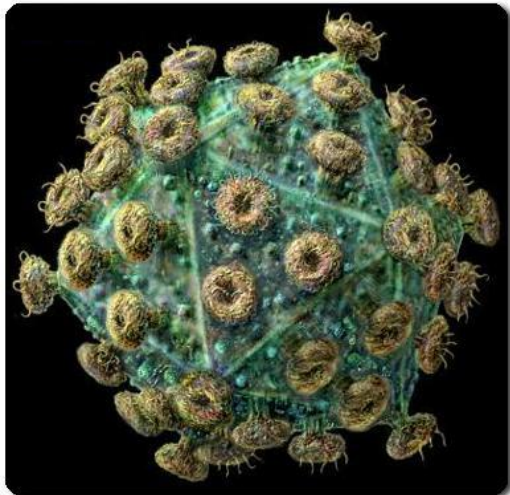
door Jessie Luken

# Immunologie

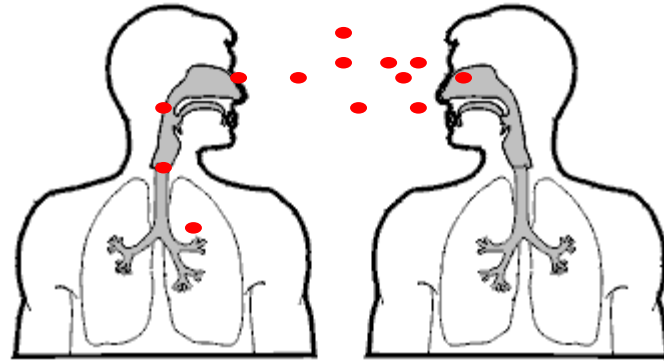
Immunologisch afweersysteem zorgt voor de verdediging tegen lichaamsvreemde

indringers zoals:

- bacteriën
- virussen
- parasieten
- schimmels



# Immunologie



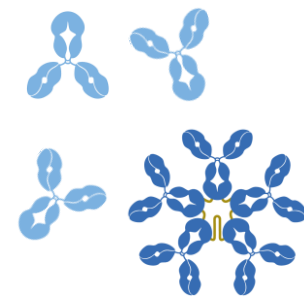
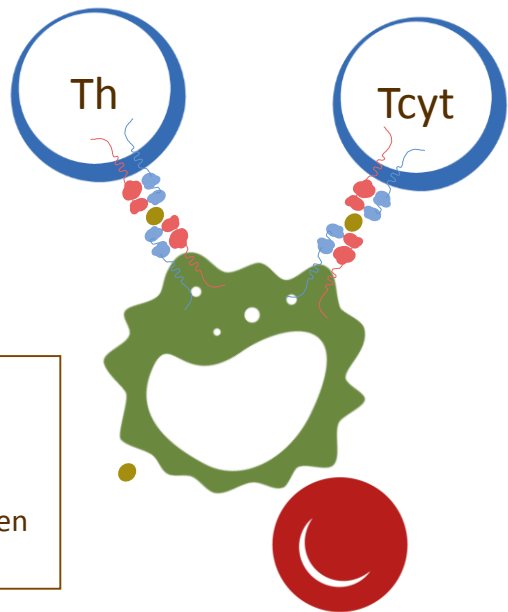
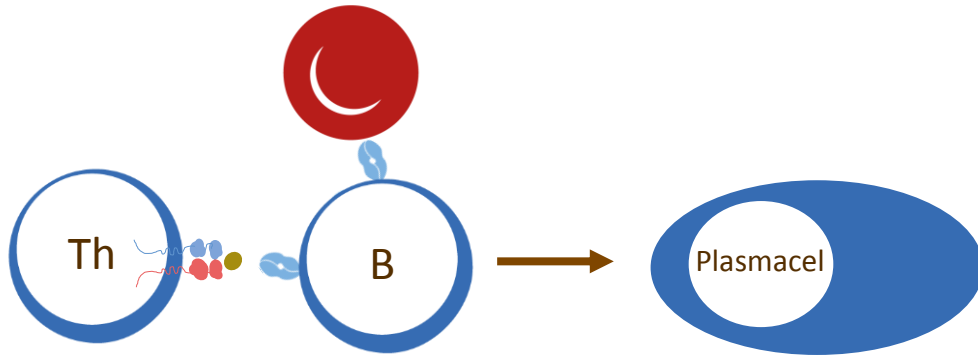
Belangrijke cellen van dit systeem zijn:

- Lymfocyten (specifiek afweersysteem)
- Monocyten (aspecifieke afweer / fagocytose)
- Granulocyten (aspecifieke afweer / fagocytose)

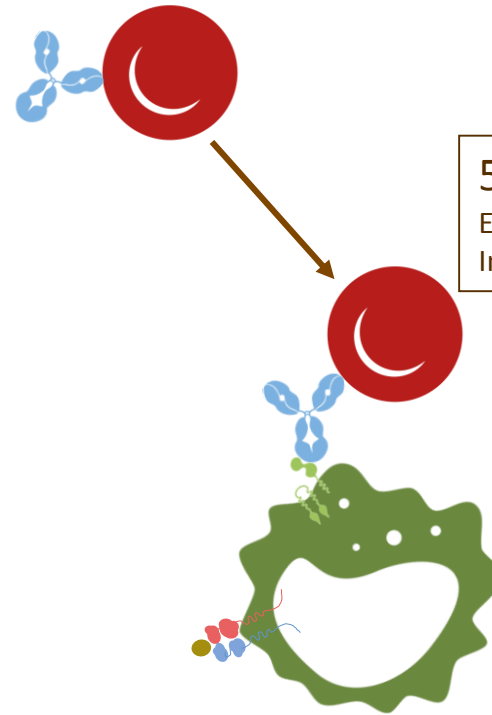
**1**  
Opname van "vreemde cellen"  
Of deel van cellen  
Door dendritische cellen of macrofagen  
(antigeen presenterende cellen, APC)

**2**  
Stimulatie van T helper cellen  
En/of cytotoxische T cellen

**3**  
Stimulatie van B cellen  
Die erythrocyten antigeen herkennen



**4**  
Proliferatie,  
Uitrijping tot plasmacellen  
Antistofproductie (eerst IgM dan IgG)



**5**  
Extravasculaire afbraak  
In de milt

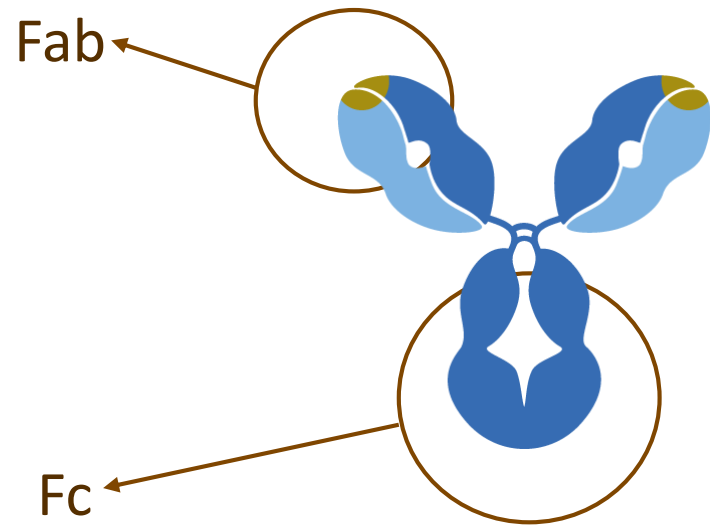
**6**  
Antigeen presentatie door macrofagen

# Hoe komen we aan al die verschillende B cellen?

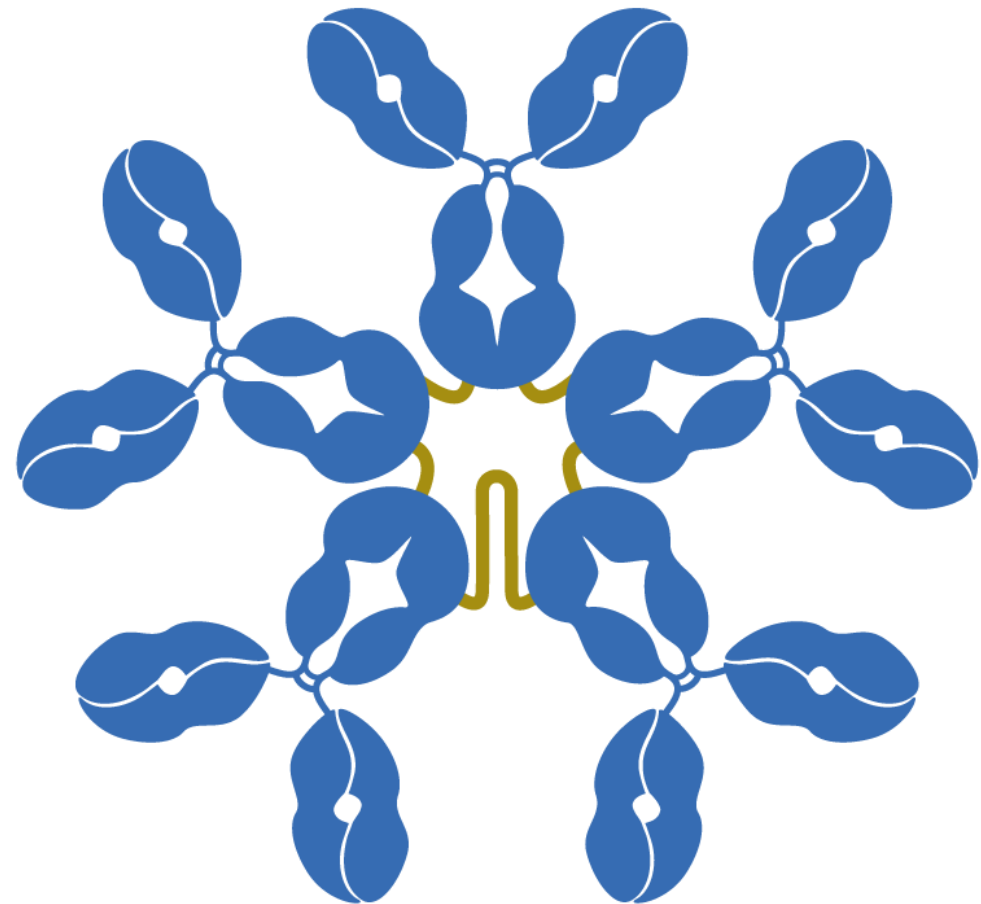
- Random geproduceerd
- Lichaam produceert heel veel verschillende B cellen  
(herkennen verschillende structuren)
- Negatieve selectie op “eigen” antigenen

# Antistoffen

IgG



IgM



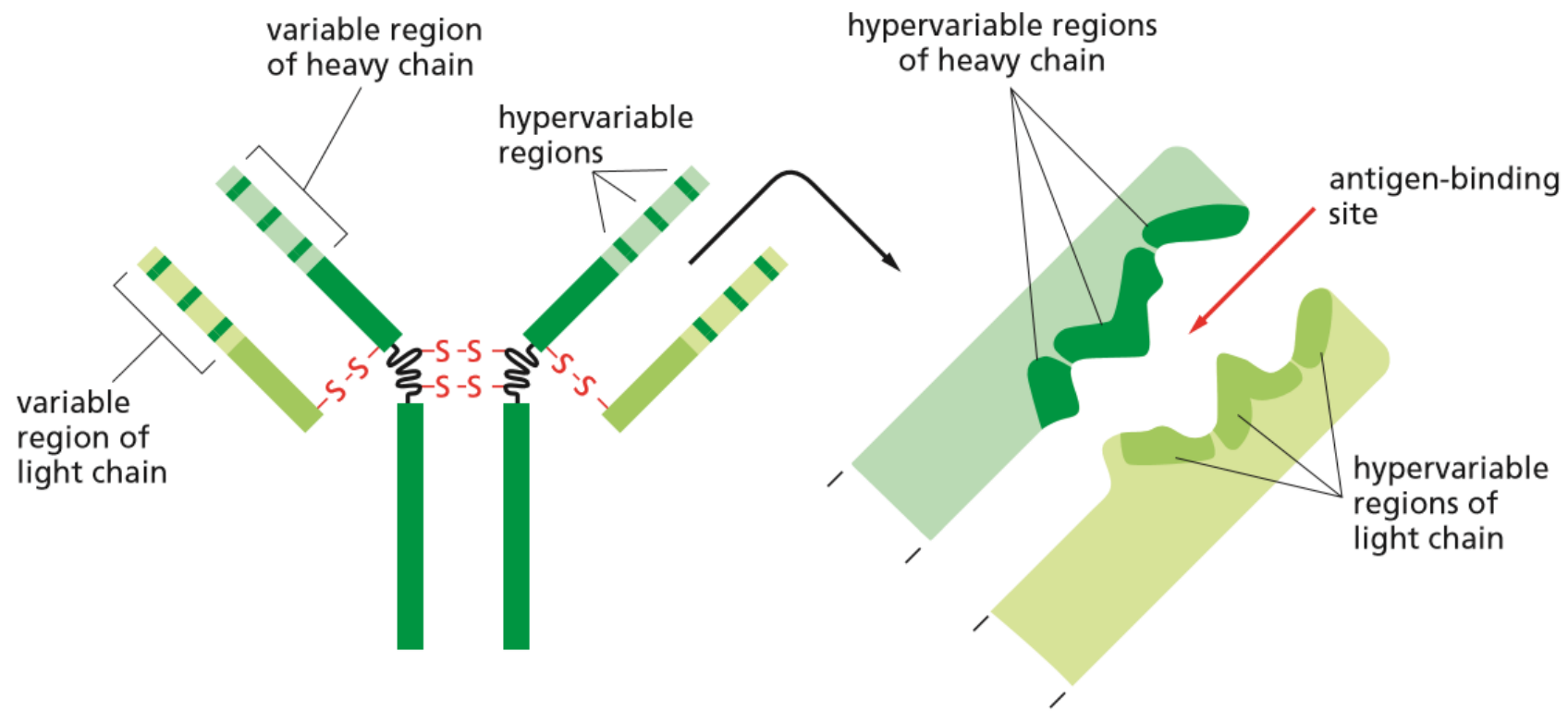
**TABLE 24–2 Properties of the Major Classes of Antibodies in Humans**

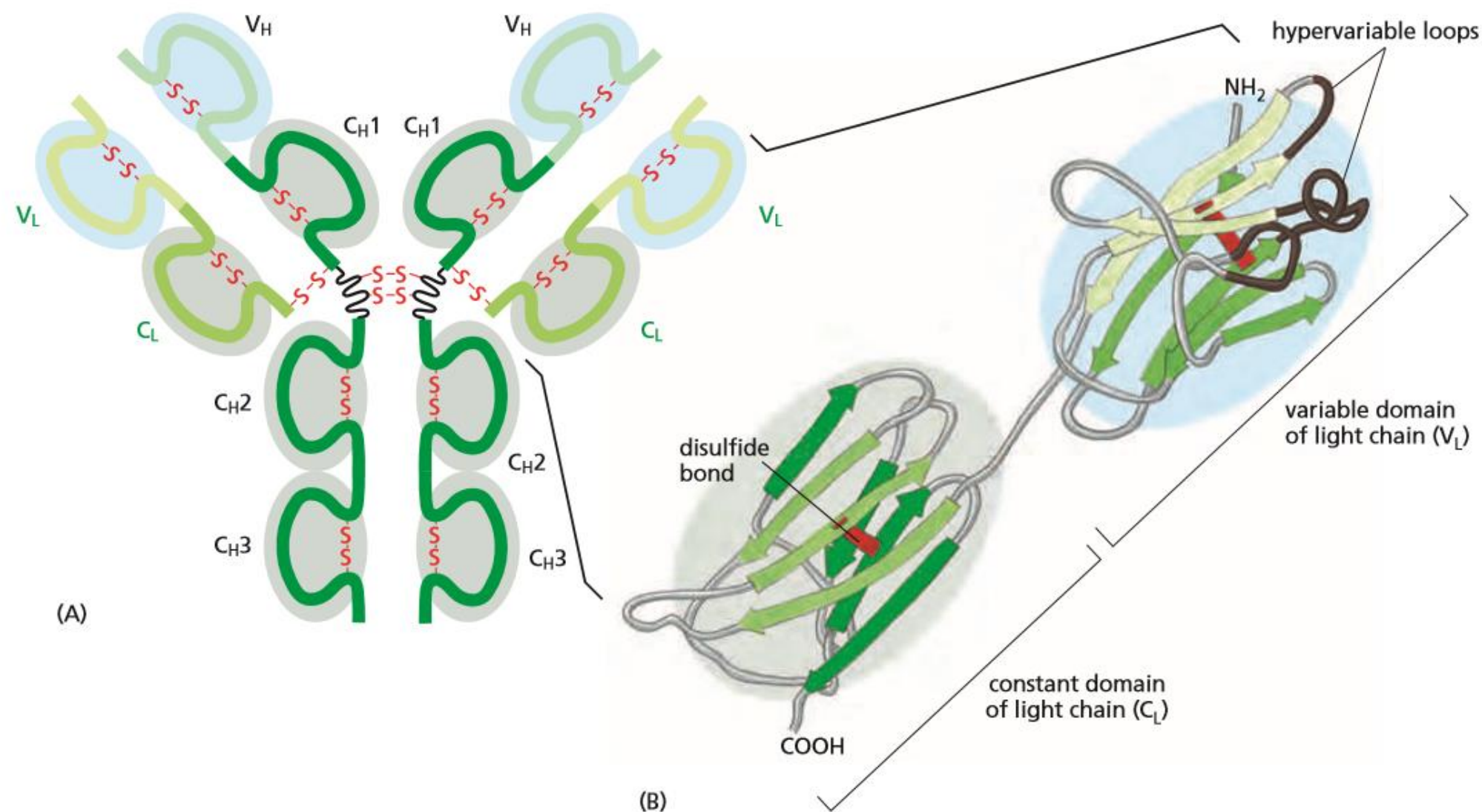
Properties	Class of antibody				
	IgM	IgD	IgG	IgA	IgE
Heavy chains	$\mu$	$\delta$	$\gamma$	$\alpha$	$\epsilon$
Light chains	$\kappa$ or $\lambda$	$\kappa$ or $\lambda$	$\kappa$ or $\lambda$	$\kappa$ or $\lambda$	$\kappa$ or $\lambda$
Number of four-chain units	5	1	1	1 or 2	1
Percentage of total Ig in blood	10	<1	75	15	<1
Activates classical complement pathway	+	–	+ (some subclasses)	–	–
Crosses from mother to fetus	–	–	+ (some subclasses)	–	–
Binds to macrophages and neutrophils	+ (macrophages only)	–	+ (some subclasses)	+	–
Binds to mast cells and basophils	–	–	+ (some subclasses)	–	+

klinisch **on**belangrijk  
 kan placenta **niet** passeren  
 optimale reactie temperatuur  
 < 20°C

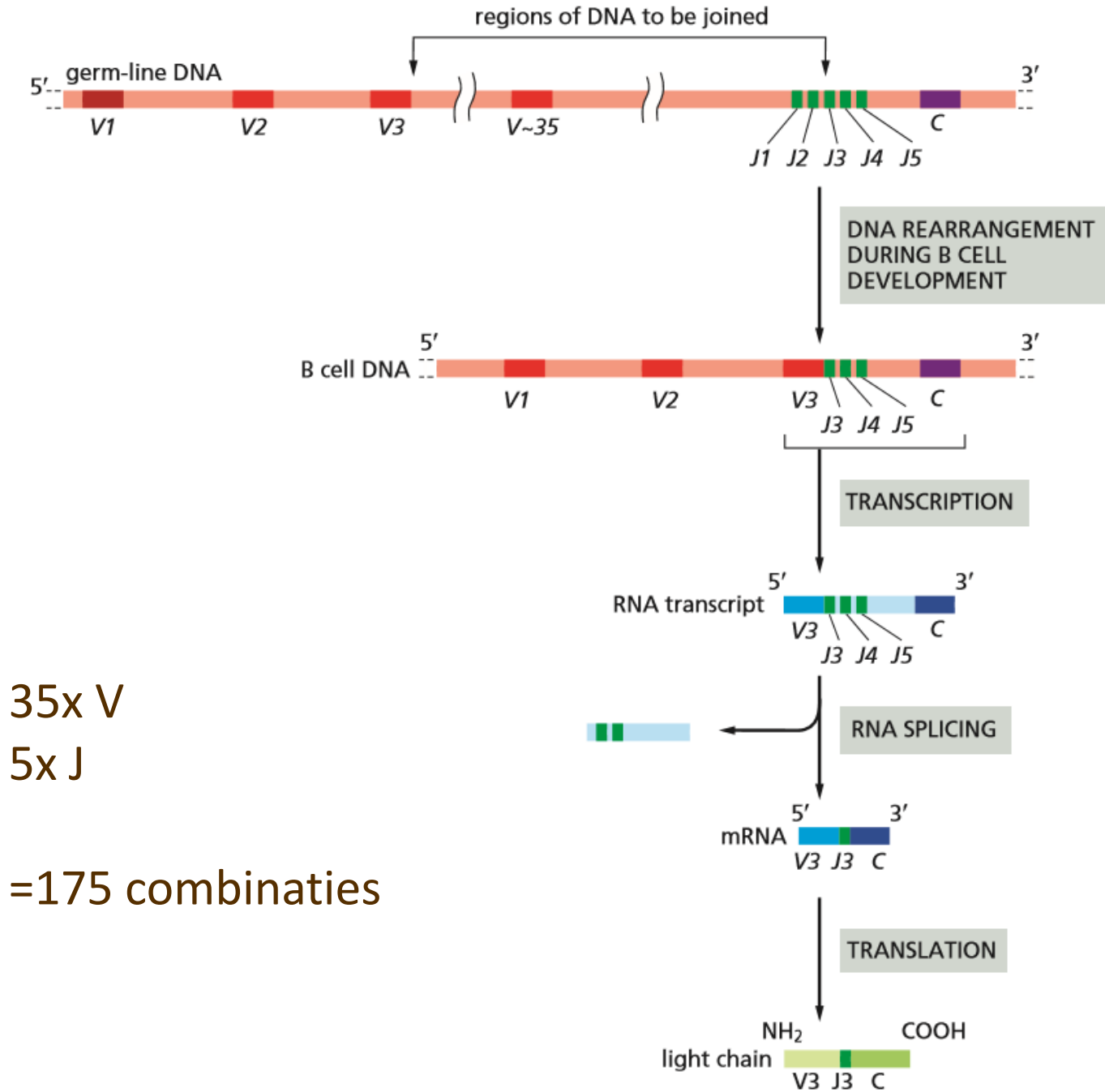
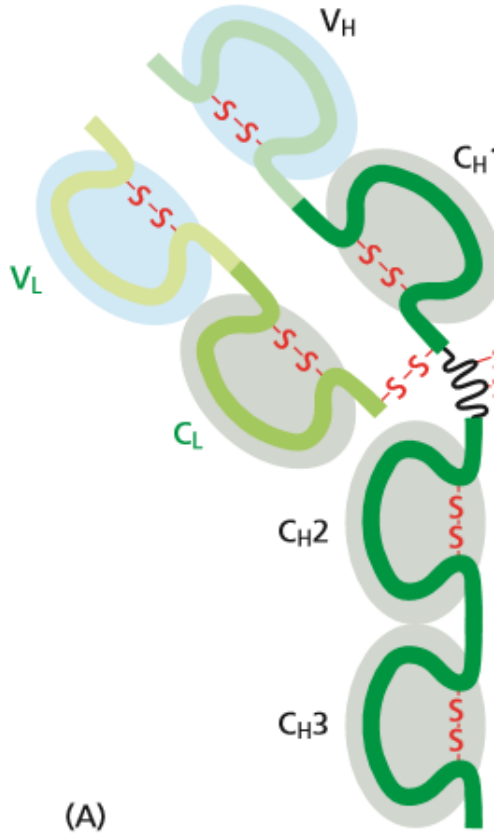
klinisch belangrijk  
 kan placenta passeren  
 optimale reactie temperatuur  
 37°C







# Lichte keten

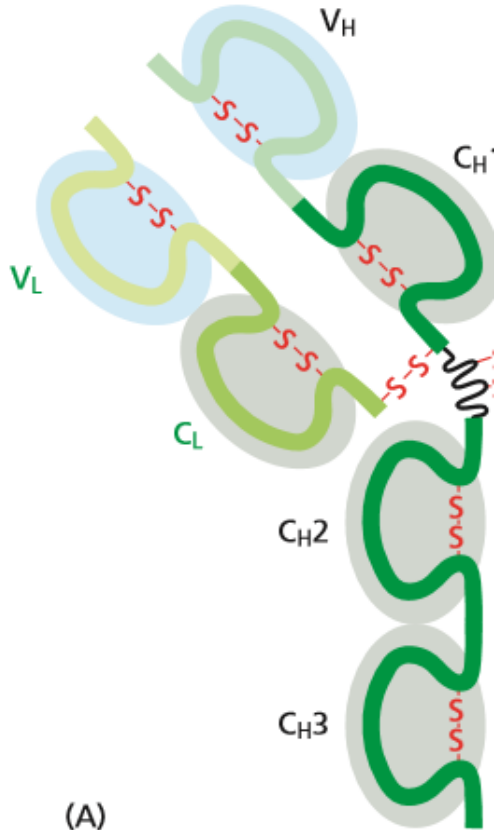


35x V

5x J

=175 combinaties

# Zware keten



40x V

23x D

6x J

=5520 combinaties

VL 175

VH 5520

966.000

combinaties

Somatische hypermutaties

# Hoe veranderd de B cel van IgM naar IgG

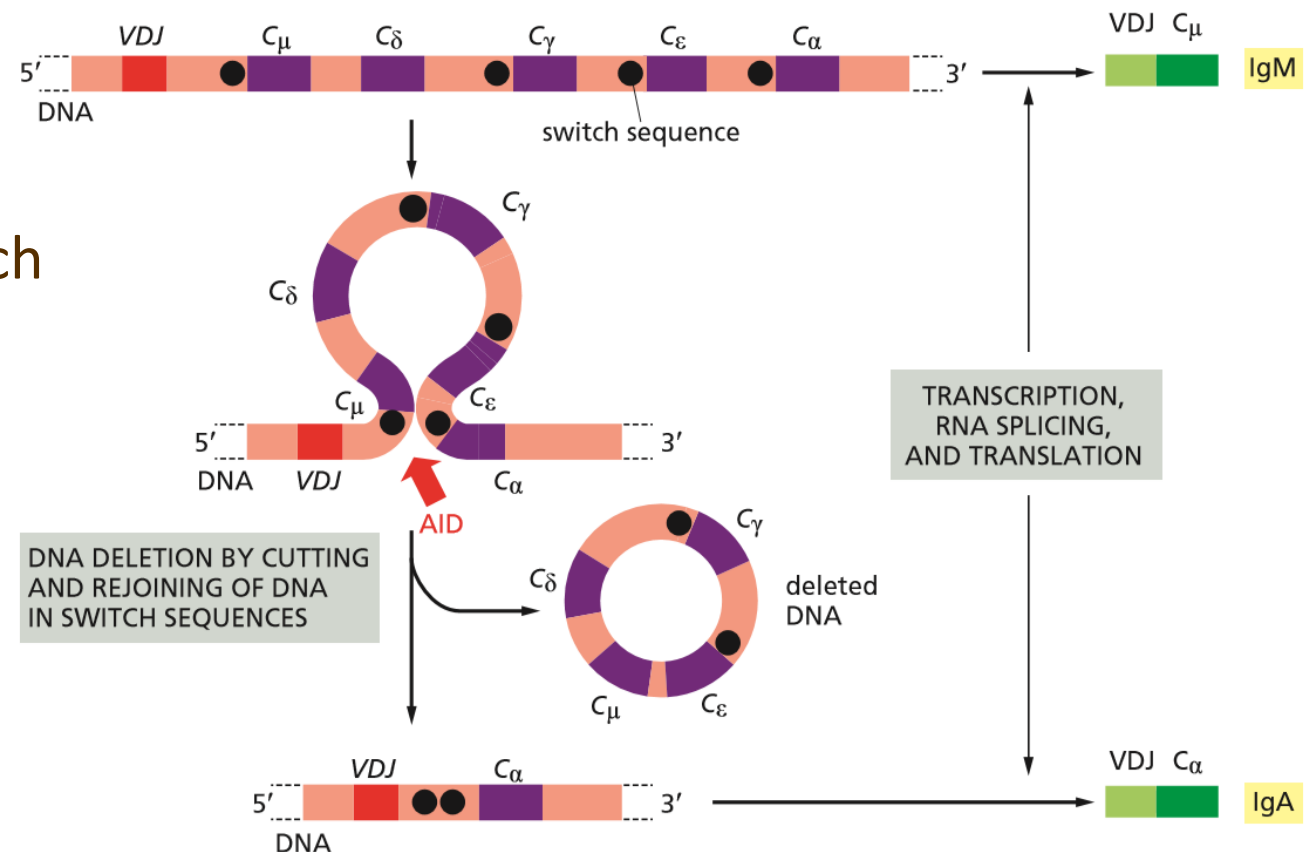


B cel begint altijd met IgM

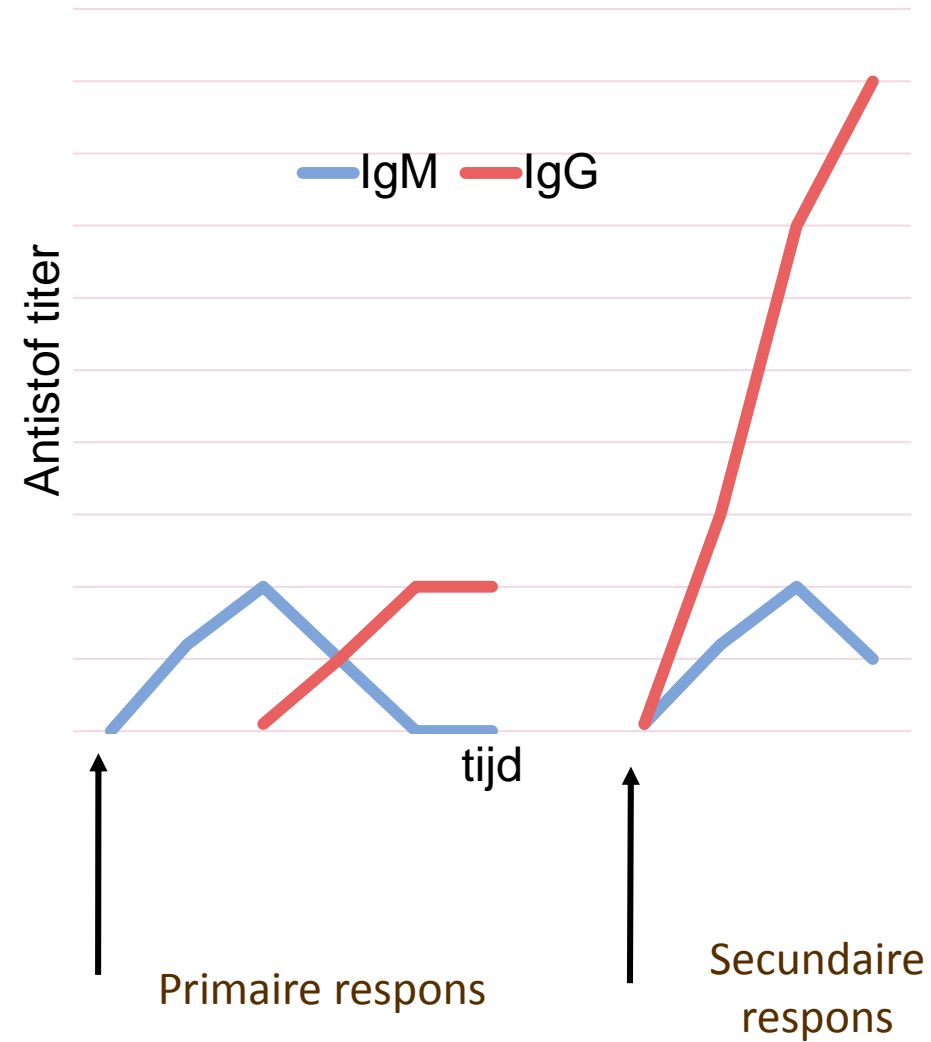
Bij rijping van de B cel vaak klasse switch

IgM → IgA

IgM → IgG



# Immuunrespons primair/secundair



# Snelheid van antistof productie

Primaire immunisatie                      7 tot 10 dagen voor een duidelijke IgG response

Bij secundaire immunisatie              enkele dagen

Nu geen antistoffen

    recente transfusie



    uitslag 72 uur betrouwbaar

    geen recente transfusie



    minimaal 3 maanden betrouwbaar

# Verdwijvende vs blijvende antistoffen

Helaas nog steeds onduidelijk waarom

Soms antistoffen levenslang aanwezig

Soms heel snel verdwenen

Deels specificiteit afhankelijk, deels persoons afhankelijk

Anti Jk(a) en Jk(b) bekende verdwijvende antistoffen

Anti Rh meestal lang aantoonbaar



# Klinisch belang van antistoffen

(sub)klasse afhankelijk

IgM vrijwel nooit

IgG meestal wel

IgG1 indien veel antistoffen

IgG2 alleen bij bijzondere mutatie in FcReceptor op macrofaag

IgG3 vrijwel altijd

IgG4 nooit

Affiniteit van de antistof, reactie temperatuur

Aantal antigenen op de erythrocyt, hoeveelheid antistoffen

Polymorfisme in Fc Receptoren

Mate en type glycosylering van antistoffen

Specificiteit en  
persoon afhankelijk




# Compatibiliteitsonderzoek

ABO en RhD

2x bepaald  
compatibel aan ontvanger

Antistoffen onderzoek

geldige antistof screening

A yellow sticky note with a grey drop shadow, tilted slightly to the right. It contains text in a dark brown font.

Compatibel:  
Donor heeft geen  
antigenen die de patient  
niet heeft

# Overige antistoffen

Naast ABO nog velle andere bloedgroep systemen

Tegen al die antigenen kunnen antistoffen worden gemaakt

>160 antigenen met lage frequentie (LFA)

Antistoffen meestal geen probleem, vrijwel alle donoren negatief  
Wel lastig aan te tonen

>140 antigenen met hoge frequentie (HFA)

Antistoffen eenvoudig aan te tonen, reactie met hele panel  
Compatibel donorbloed vinden een probleem

# Overige antistoffen

Circa 20 antigenen waartegen regelmatig antistoffen tegen worden gevormd

Mengsel van immuun antistoffen en natuurlijk voorkomende antistoffen

Immuun antistof → potentieel klinisch belangrijk

Natuurlijk voorkomende antistof → niet klinisch belangrijk

# Overige antistoffen

Immuun antistof → potentieel klinisch belangrijk

Natuurlijk voorkomende antistof → niet klinisch belangrijk

Specificiteit meestal leidraad voor klinisch belang

Veelal systeem afhankelijk

# Overige antistoffen

klinisch belangrijk

Rh

Kell

Duffy (Fy)

Kidd (Jk)

Ss

**anti M**

niet klinisch belangrijk

Lewis

P1

N

# Anti M

IgM, IgG of mengsel van IgM/IgG

Meestal niet klinisch belangrijk, alleen als ze van IgG klasse zijn

Indien reactief bij 37°C → klinisch belangrijk

Voorverwarmd, zonder hulpmiddel

Veelal een gevoelige IAT bij 37°C als maatstaf (te gevoelig)

# Transfusie advies

Klinisch belangrijk → antigeen negatief

Niet klinisch belangrijk → negatieve kruisproef



# Verdwenen (historische) antistoffen

Klinisch belangrijk → nog steeds antigeen negatief

Niet klinisch belangrijk → niets extra

# Klinisch belangrijke natuurlijke antistoffen

- Anti A en anti B
- IgM, wel reactief bij 37°C, complement activeren
- Hoge expressie
- Antistoffen standaard aanwezig (afhankelijk van ABO bloedgroep)

# Alloantistofvorming door transfusie

*immunisatierisico t.g.v. een niet identieke transfusie*

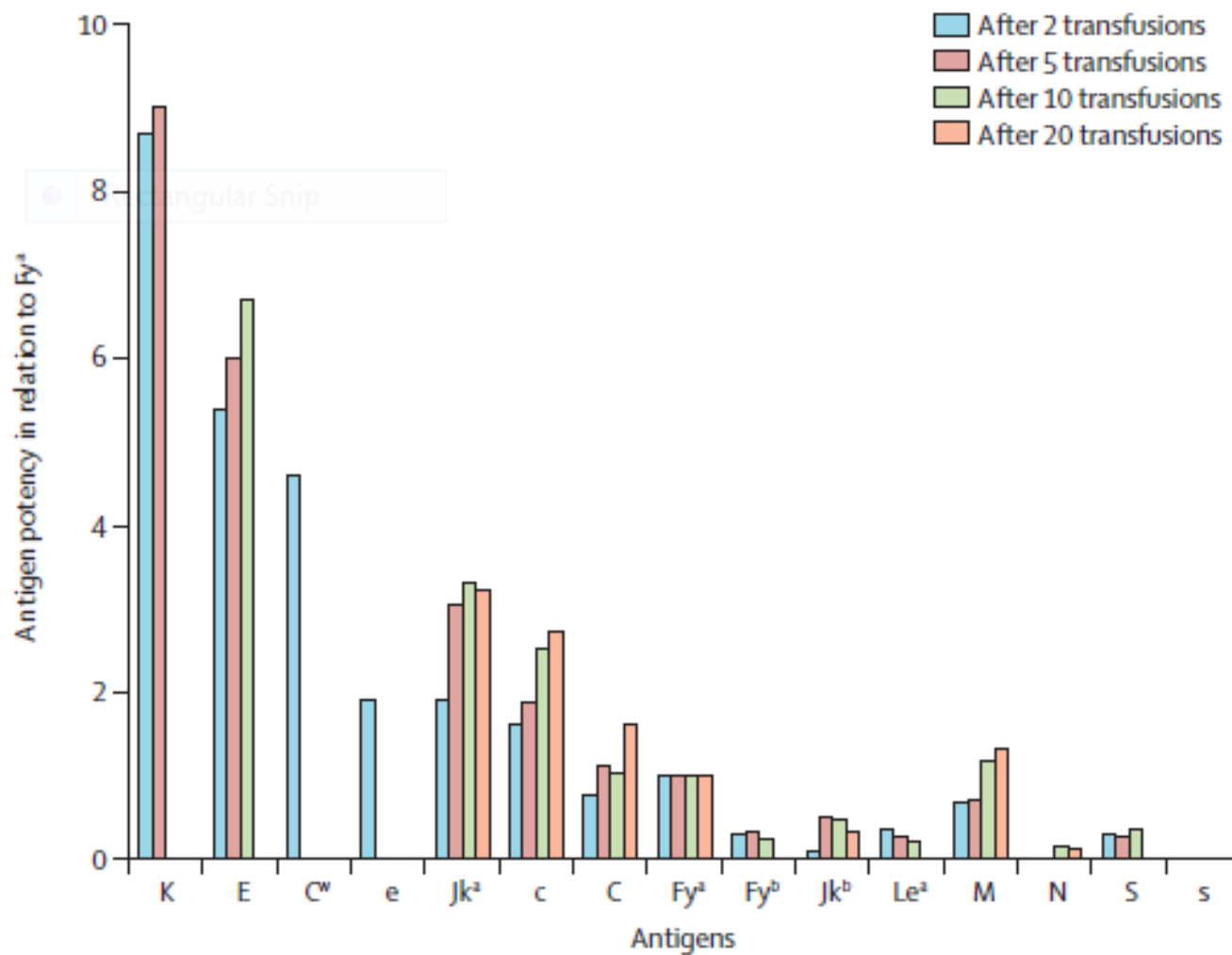
D	>50%
K	5%
c	2%
E	1,7%
e	0,5%
Fy(a)	0,2%
C	0,1%
andere	< 0,1%



*theoretisch model Giblett*

# Antistofvorming door transfusie

Immunisatie risico t.g.v. een niet identieke transfusie



Volgorde  
klinisch  
relevant

K  
E  
e  
Jk<sup>a</sup>  
c  
C  
Fy<sup>a</sup>  
Fy<sup>b</sup>  
Jk<sup>b</sup>  
S

# A erythrocyten aan O ontvanger

- Anti A van patient breekt erythrocyten van donor af
- Veel antistoffen
- Grote kans op ernstige reactie

# O plasma aan A ontvanger

- Anti A van donor breekt patienten erythrocyten af
- Beperkte hoeveelheid antisoffen
- Afhankelijk van de titer, meestal geen afbraak



## Nieuw bloedproduct

Low titer O whole blood

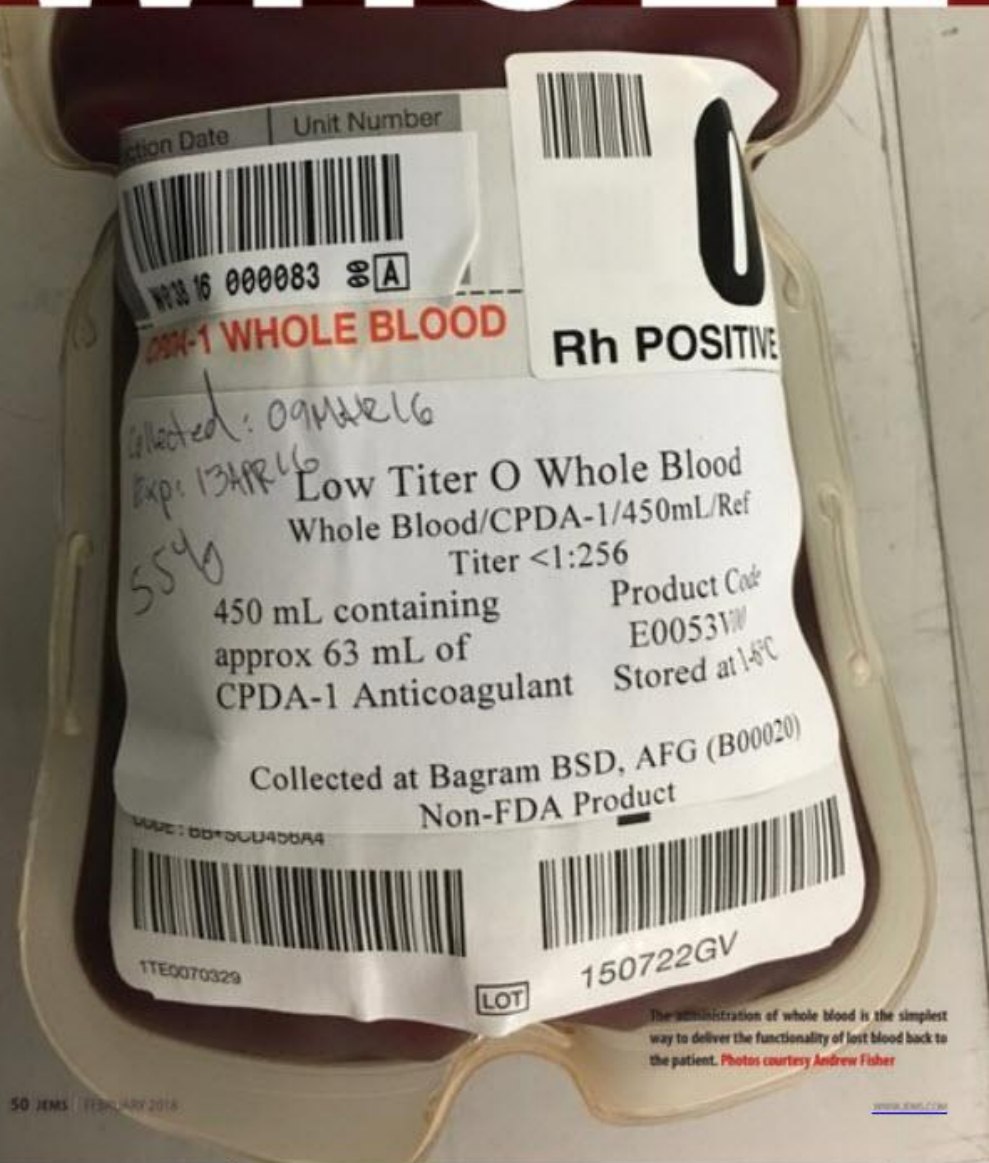
Lage titer O volbloed

Betere overleving door aanwezigheid van plasma en trombocyten

Special forces hebben enkele units mee  
Geschikt voor alle personen



# WHOLE BLOOD



The administration of whole blood is the simplest way to deliver the functionality of lost blood back to the patient. Photos courtesy Andrew Fisher

## The case for the use of whole blood in prehospital civilian medicine

By **Max Dodge**, BS, NRP, EMT-P; **Dominic Thompson**, EMT-P;

**Eric Bank**, LP, NRP; **Wren Nealy**, LP & **Andrew D. Fisher**, MPAS, PA-C

**Y**ou're called to the home of a 38-year-old woman who has been fainting. When you arrive, her husband tells you that she's been experiencing heavy vaginal bleeding for about two weeks. She recently underwent a cesarean-section delivery of her second child.

On exam, she appears pale and sweaty, with notable pallor of the lips and gums. Her eyes remain closed as she stumbles over her words and barely follows commands. Her initial set of vitals are as follows:

- >>Blood pressure (BP): 71/55 mmHg
- >>Heart rate (HR): 116 beats per minute
- >>Respiratory rate (RR): 28 breaths per minute
- >>Temperature: 36°C (96.8°F)
- >>Point-of-care lactate: 4.7 mmol/L

Your patient complains of shortness of breath and appears to lose consciousness several times as you load her into your ambulance. You suspect that she's suffering from hypovolemic shock secondary to blood loss. What would be your fluid of choice for resuscitation?

Increasing numbers of EMS agencies are developing the capability to administer blood products to patients in need. Although this relatively new therapy in EMS appears to decrease mortality, there's more that can be done.

The U.S. military has been successfully transfusing whole blood at the point of injury (POI) for severely wounded patients on the battlefield. The Ranger Group O Low Titer (ROLO) whole blood program has allowed U.S. Army combat medics to replace the blood lost from combat wounds at the POI.

Whole blood is the natural, unseparated

blood collected from a donor. It contains all the components of blood that you'd find in healthy blood (i.e., red cells, plasma, clotting factors and platelets)—because it is normal, healthy blood.

Since the late 1970s, prehospital trauma resuscitation has relied on administration of crystalloid solutions such as 0.9% sodium chloride or "normal" saline, lactated Ringer's, and

colloids like hydroxyethyl starch (HES).

The use of crystalloids in resuscitation stems from the Vietnam War and studies carried out in the 1970s and 1980s. Advanced Trauma Life Support (ATLS) built its curriculum around the recommendation to start resuscitation with a two-liter bolus of crystalloids.<sup>1</sup> However, many of these protocols weren't founded upon evidence-based medicine.

The last 17 years of war have brought tremendous advances in prehospital and trauma care to both the military and civilian sectors. Evidence now suggests that whole blood is a better option for trauma resuscitation and can increase survival of severely injured patients.<sup>2-4</sup>

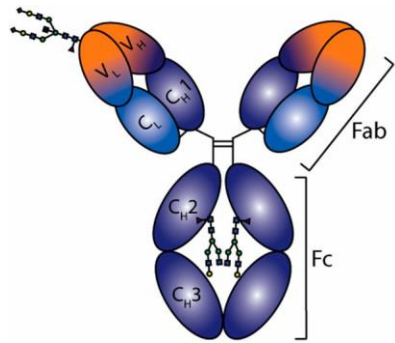
In today's EMS setting, it's uncommon for ground EMS services to carry and use blood



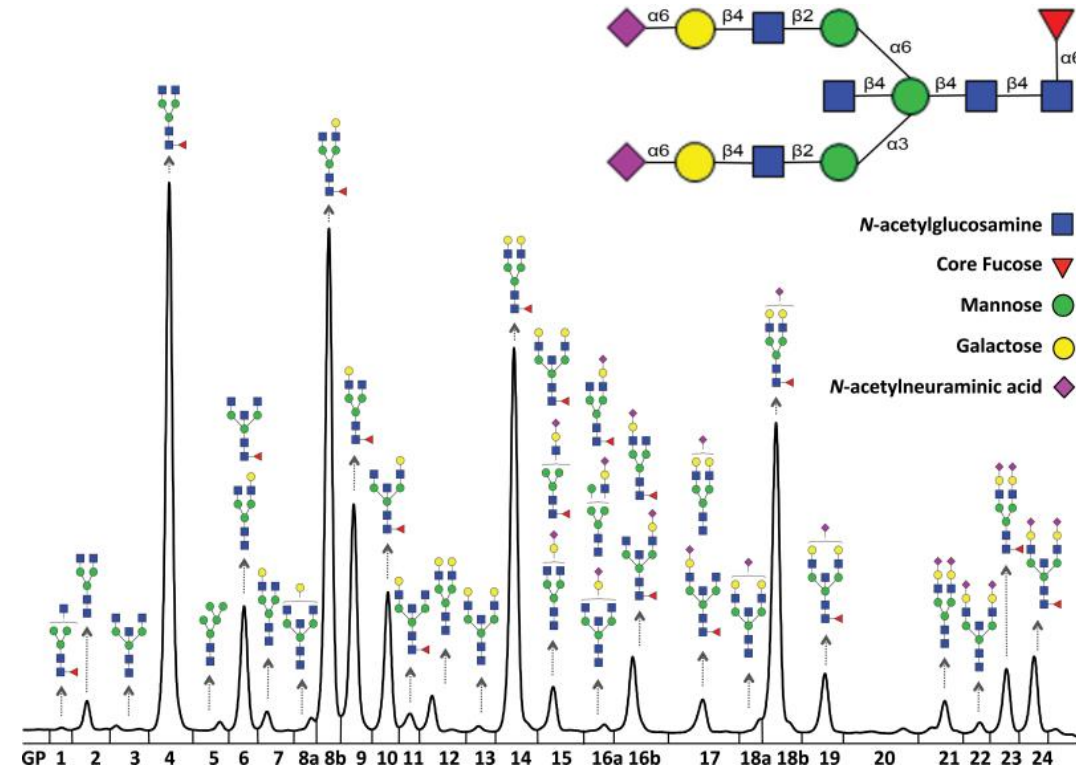
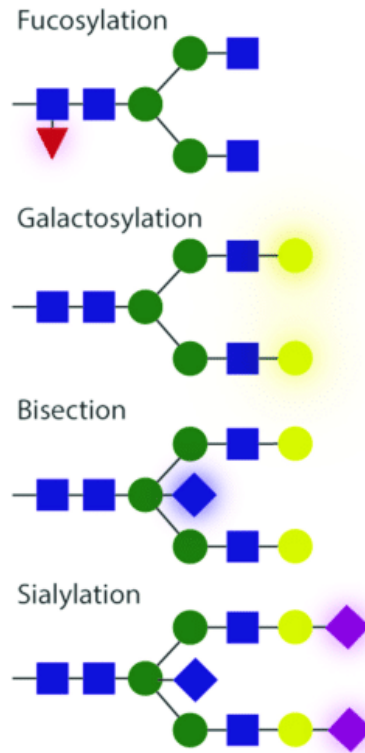
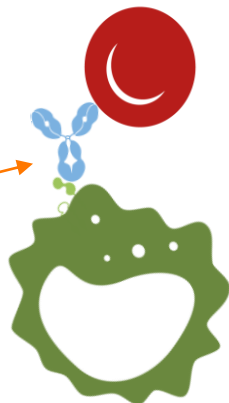


# Glycosylering van antistoffen

Antistoffen hebben suikerstructuren op de Fc staartglycosylering van antistoffen

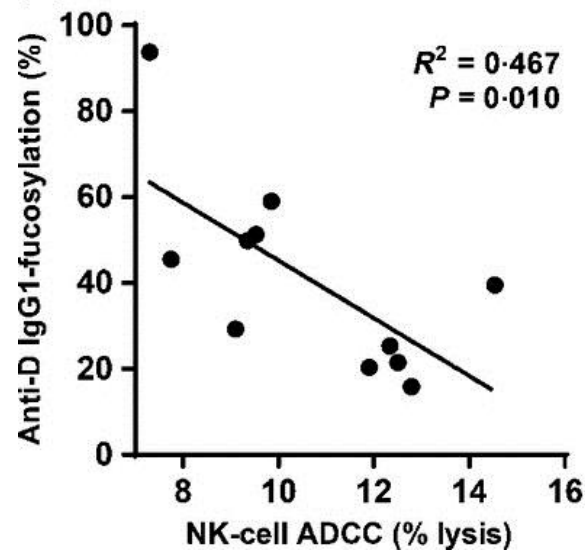


Beïnvloed binding aan Fc receptor

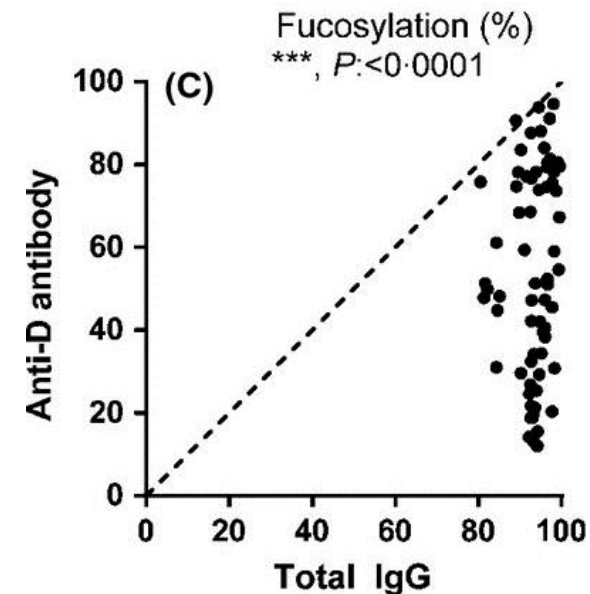


# Glycosylering van antistoffen

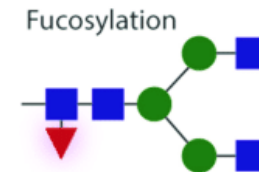
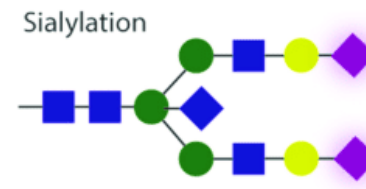
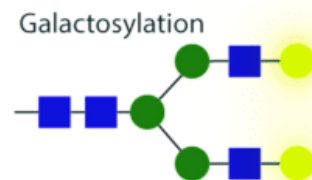
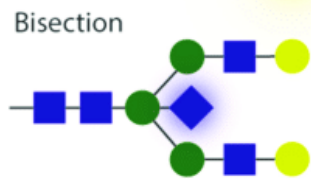
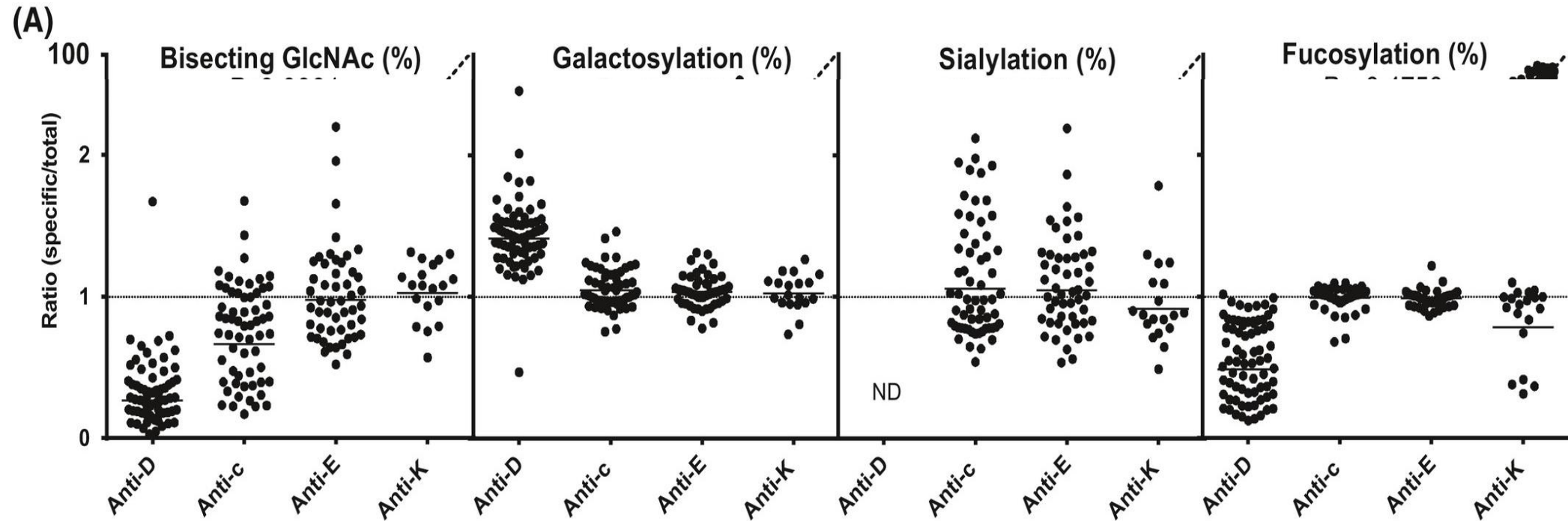
Fucose ↓ Afbraak ↑



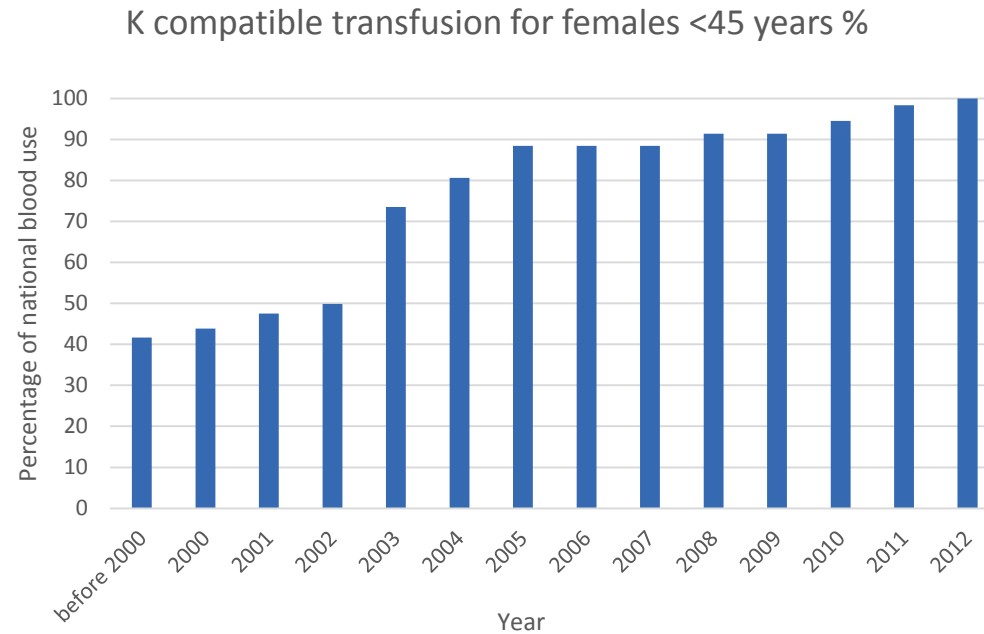
Anti D heeft minder Fucose dan overige antistoffen in het bloed van de zwangere



# Glycosylering van antistoffen



# Implementatie preventieve matching



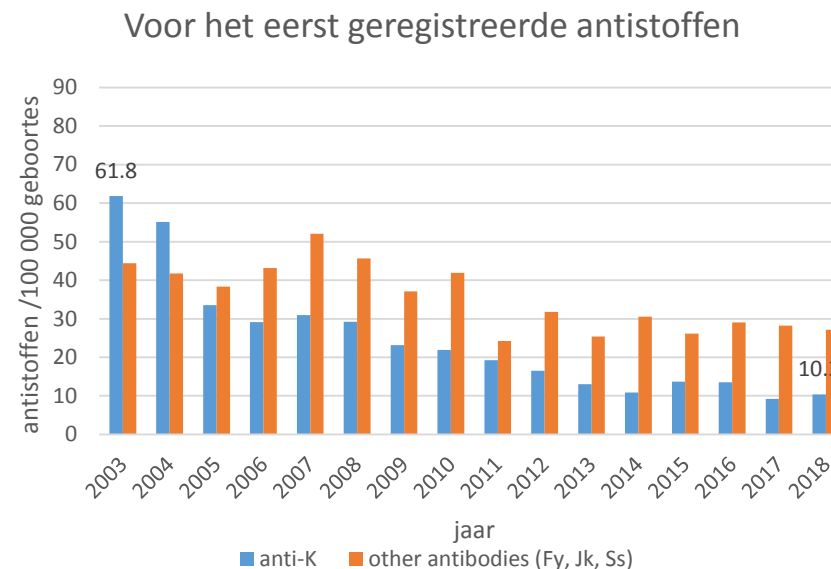
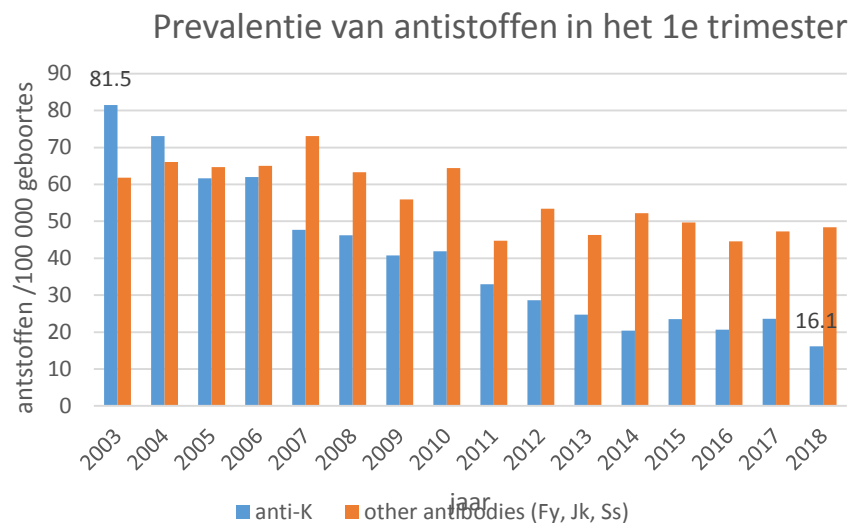
Methode:

Enquête; 69% respons, uitgerekend representeert 75% van het bloedgebruik (bloedwijzer 2014)

Conclusie:

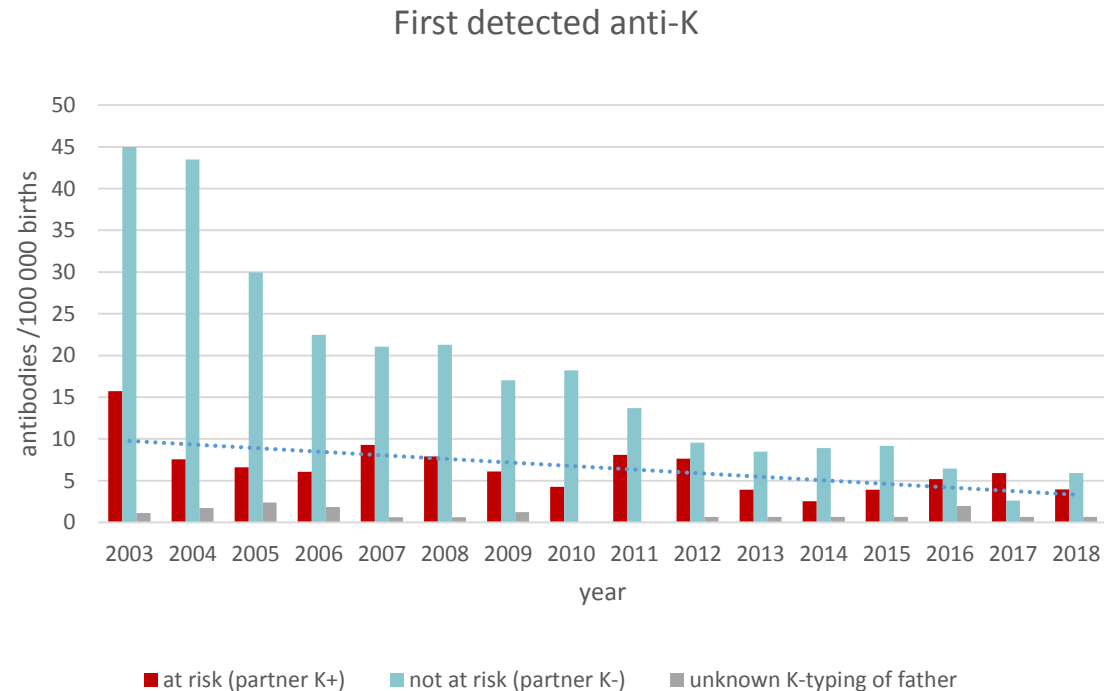
K-matching is geleidelijk ingevoerd

# Prevalentie van anti-K is gedaald 2003-2018



	Alle antistoffen 2003-2018	Voor het eerst aangetoonde antistoffen 2003-2018
Anti-K	80% regressie coëfficiënt: -4.1 (95% CI -4.8 tot -3.3)	83% regressie coëfficiënt: -2.9 (95% CI -3.7 tot -2.1)
Andere antistoffen Jk, Fy, Ss	22% regressie coëfficiënt: -1.6 (95% CI -2.2 tot -0.9)	39% regressie coëfficiënt: -1.4 (95% CI -2.1 tot -0.8)

# K-typering van de vader: Zijn zwangerschappen 'at risk' voor HDFN?



K-immunisatie na transfusie?:

- vaders zijn K+ in 9%

- kinderen zijn K+ in 4.5%

Steeds minder anti-K t.g.v. transfusie (met K- vader)

Bescheiden daling van zwangerschappen 'at risk'

