

Uit de laboratoriumpraktijk

Preventie van immunisatie tegen c, E en K antigenen bij vrouwen tot 45 jaar: gevolgen voor het transfusielaboratorium en de regionale bloedbank

C.P. MODDER¹, M. van ALTENA¹, D.J. van RHENEN² en M.H.J. MOLIJN²

In een periode van een half jaar hebben de Bloedbank Rotterdam en het transfusielaboratorium van het Ruwaard van Puttenziekenhuis op verzoek van de Medische Advies Commissie van de Stichting Rode Kruis Bloedbank Rotterdam onderzocht hoe uitvoering van het door het College voor de Bloedtransfusie geadviseerde beleid met betrekking tot "Preventie Immunisatie door c, E en K" in de praktijk mogelijk is. De Bloedbank levert in de gekozen opzet random cEK getypeerde eenheden uit aan het transfusielaboratorium.

Het transfusielaboratorium bleek i.h.a. te kunnen beschikken over de gewenste cEK typeringen vanuit de normale voorraad. Van de getypeerde eenheden is 6% besteld met opgave van specifieke cEK typering. Het ging hierbij in een kwart van de gevallen om een spoedbestelling, voor het overige om de reguliere bestelling.

De financiële gevolgen voor de ziekenhuizen zijn beperkt mits de toeslag van de cEK typering van het geleverde bloed niet op het ziekenhuisbudget drukt.

De resultaten hebben geleid tot het besluit dat de Bloedbank Rotterdam en alle aangesloten ziekenhuizen binnen de regio per 1 januari 1997 zullen starten volgens genoemde logistieke opzet.

Trefwoorden: bloedtransfusie; immunisatie; cEK

Het College voor de Bloedtransfusie heeft januari 1994 het rapport "Aanbeveling Preventie Immunisatie door c, E en K" uitgebracht. In dit tijdschrift is recent uitgebreid aandacht besteed aan dit onderwerp (1). In het rapport van het College werd de aanbeveling gedaan om aan meisjes en vrouwen tot 45 jaar, alsmede aan (potentiële) polytransfusée-patiënten, uitsluitend erythrocyten toe te dienen die compatibel zijn met betrekking tot de antigenen c, E en K. Hiermede zou de immunisatie door genoemde antigenen moeten verminderen. Ten einde de financiële en logistieke consequenties bij integrale invoering van een dergelijk preventief beleid in de regio te kunnen inschatten, hebben de Bloedbank Rotterdam en het

transfusielaboratorium van het Ruwaard van Puttenziekenhuis op verzoek van de Medische Advies Commissie van de Stichting Rode Kruis Bloedbank Rotterdam een project afgerond, waarbij antwoord op deze vragen gegeven kon worden. De opzet van het project was zo gekozen dat met minimale inspanning van zowel de Bloedbank Rotterdam, als van het transfusie-laboratorium, over gewenste cEK typeringen kon worden beschikt. Er werd een antwoord gezocht op de vraag in hoeverre het transfusielaboratorium, bij de beschikking over een volledig cEK getypeerde voorraad, toch niet over een specifiek gewenste cEK typering zou kunnen beschikken. Verslag wordt gedaan van de opzet en de bevindingen van dit project.

Uitvoering project

Het project omvatte een periode van een half jaar, mei t/m oktober 1995.

De Bloedbank Rotterdam leverde random cEK getypeerde eenheden bloed uit, met uitzondering van bloed met de bloedgroepen B negatief, AB positief en AB negatief. Indien in het kader van de preventie B negatief of AB positief/negatief bloed nodig was, werd vanwege het geringe verbruik uitgeweken naar O negatief resp. A positief/negatief bloed. Gefiltreerd bloed en pedizakjes werden niet standaard getypeerd geleverd. De cEK typering werd aangegeven op een apart etiket, waarop alleen de afwezige antigenen werden vermeld (K-; E-K-; c-E-K-). Bij Kell positief bloed werd de cEK typering niet vermeld.

In dit geval werd gebruik gemaakt van een blanco etiket.

Het transfusielaboratorium van het Ruwaard van Puttenziekenhuis (275 bedden, ca. 9500 opnames en 3500 dagopnames per jaar) neemt ca. 2500 eenheden bloed per jaar af. Hiervan wordt ongeveer een kwart gebruikt voor operatiepatiënten.

Het transfusielaboratorium past de zgn. "Type en Screen" (T & S) strategie toe. Bloed wordt slechts gekruist als eerder antistoffen bij de patiënt zijn aangetoond, bij polytransfusées en bij pasgeborenen. Reserveren van bloed vindt hoofdzakelijk plaats t.b.v. OK patiënten. Bloed blijft dan gereserveerd tot 12.00 uur de dag na operatie. Bloed voor transfusiepatiënten heeft vóór afgifte ook de gereserveerde status, echter deze reserveringstijd zal i.h.a. kort zijn. Door toepassing van de T & S strategie zijn de meeste gereserveerde eenheden ongekruist. Het laboratorium

Laboratorium, Ruwaard van Putten Ziekenhuis, Spijkenisse¹ en Rode Kruis Bloedbank Rotterdam²

Correspondentie: Drs C. P. Modder, Ruwaard van Putten Ziekenhuis, Postbus 777, 3200 GA Spijkenisse.
Ingekomen: 10.04.96

houdt een minimale vrije voorraad aan (tabel 1), die twee maal per dag wordt aangevuld (ca. 14.30 uur en 19.00 uur). Bij het inruimen van het bestelde bloed in de bloedbankkoelkast werd niet op de cEK typering gelet. Bij het reserveren van bloed (per "serie" aanvragen) werden eerst de benodigde cEK getypeerde eenheden uit de voorraad gehaald om de kans de gewenste typering aan te treffen te maximaliseren. Indien een gewenste typering niet aangetroffen werd in de vrije voorraad, werd deze gezocht in de eerder gereserveerde voorraad. Hieruit werd slechts genomen indien geruild kon worden met dezelfde ABO RhD bloedgroep in de vrije voorraad. Indien de gewenste typering niet gereserveerd kon worden, werd deze bij de eerstvolgende reguliere bestelling geplaatst. In spoedsituaties, waarbij deze reguliere bestelling niet afgewacht kon worden, werd om een spoedlevering gevraagd. Indien ook deze spoedlevering niet afgewacht kon worden, werd afgeweken van de "primaire keus" volgens een vast protocol (afhankelijk van de typering een andere compatibele ABO bloedgroep danwel een andere cE typering). In tabel 2 is dit aangegeven. In deze tabel is tevens aangegeven dat er uit praktische overwegingen voor is gekozen Rh D negatieve patiënten altijd E negatief bloed te geven (omdat E pos slechts 6% voorkomt bij Rh D neg) en Rh D positieve patiënten met de typering c-E+ altijd c-E-getypeerd bloed (omdat c-E+ slechts 0,2% voorkomt).

Het transfusiëlelaboratorium bepaalde éénmaal de c en E typering bij vrouwen jonger dan 45 jaar, direct na de ABO Rhesus D bepaling. De netto arbeidstijd van één cE typering is berekend uit de tijd nodig voor een serie van 3 bepalingen. Tevens is de arbeidstijd voor uitvoering van één bepaling vastgesteld. De materiële kosten per cEK typering zijn berekend uit de totale materiële kosten en het totaal aantal typeringen over de gehele periode.

De kosten van één cEK typering voor de Bloedbank Rotterdam zijn berekend aan de hand van de totale materiële en personele kosten, gerekend over de gehele periode. Een typering werd te allen tijde dubbel uitgevoerd.

Voor de typeringen werd zowel door het transfusiëlelaboratorium als de Bloedbank Rotterdam gebruik gemaakt van Gamma anti-sera.

Resultaten

Kosten van typeren

In tabel 3 zijn de kosten, gemaakt door het transfusiëlelaboratorium en de Bloedbank Rotterdam, aangegeven.

De cE typering (totaal 758) konden moeiteloos ingepast worden binnen de dagelijkse routine op het transfusiëlelaboratorium. Het heeft niet geleid tot inzet van meer personeel. Het heeft niet geleid tot inzet van meer personeel. Het transfusiëlelaboratorium voerde de c en E typering uit direct na de ABO Rh D bepaling. Dit beperkte de kosten wat betreft het maken van een erysuspensie. Geen rekening werd gehouden met overheadkosten.

Tabel 1. Minimale vrije voorraad bloed

Bloedgroep	aantal	Bloedgroep	aantal
O pos	8	O neg	3
A pos	8	A neg	3
B pos	1	B neg	1
AB pos	1	AB neg	1

Tabel 2. Keuze transfusiebloed voor vrouwen < 45 jaar

Primaire keus

- Dezelfde ABO Rh D bloedgroep, Kell negatief, E en/of c negatief, afhankelijk van de cE typering
- Uitzondering:
Rh-D-negatief: altijd E negatief

Afwijking van primaire keus

- ABO compatibel, dezelfde Rh D bloedgroep, Kell negatief, E en/of c negatief, afhankelijk van de cE typering
- Uitzonderingen
Rh-D-positief: typering c-E+ krijgt c-E-, in verband met laag frequent voorkomen c-E+ (0,2%)
Rh-D-negatief: altijd E negatief

Tabel 3. Kosten van typeren op c, E, en K antigenen

- <i>Kosten transfusiëlelaboratorium (incl. BTW)</i>			
1.	materiële kosten		
	reagens anti-c, anti-E	f 2,19	
	materiaal (2 buisjes)	f 0,10	
	totaal		f 2,29
2.	personele kosten (incl. administratie)		
	tijd één cE typering	147 seconden	
	tijd drie cE typeringen	350 seconden	
	gemiddelde tijd één cE typering	117 seconden	f 1,60
	totale kosten per cE typering		f 3,89
- <i>Kosten bloedbank (incl. BTW)</i>			
	1. materiële kosten één cEK typering	f 3,42	
	2. personele kosten één cEK typering	f 2,19	
	Totale kosten per cEK typering		f 5,61

Aantal cE typeringen in verhouding tot totaal aantal bloedgroepbepalingen

Het transfusiëlelaboratorium heeft in de onderzoeksperiode bij 2282 nieuwe bloedgroepbepalingen (de eerste keer bij een patiënt) 729 (32%) cE typeringen uitgevoerd.

Eenheden bloed: ontvangen, gereserveerd, getransfundeerd

Ontvangen. In de onderzoeksperiode heeft het transfusiëlelab. 1233 eenheden bloed ontvangen (tabel 4), waarvan 999 cEK getypeerd en 234 niet getypeerd (gefiltreerd bloed en niet getypeerd bloed bij B neg,

Tabel 4. Aantal ontvangen eenheden bloed (incl. getypeerd besteld, tabel 5)

Bloed groep	Typering				Totaal getypeerd	Gefiltreerd en niet getypeerd
	c-E-K-	E-K-	K-	K+		
O pos	90	145	112	38	385	53
O neg	nvt	87	7	9	103	12
A pos	82	146	98	33	359	47
A neg	nvt	62	0	2	64	14
B pos	24	32	27	5	88	31
B neg	-	-	-	-	-	21
AB pos	-	-	-	-	-	46
AB neg	-	-	-	-	-	10
	196	472	244	87	999	234

AB pos en AB neg). Van deze 999 getypeerde eenheden zijn er 61 (6%) getypeerd besteld omdat op dat moment de gewenste typering niet voorradig was (tabel 5). Voor deze 61 eenheden moest 9 maal extra geleverd worden, omdat de reguliere bestelling niet afgewacht kon worden (totaal 20 eenheden: 2 maal de typering K neg, 3 maal E neg K neg en 4 maal c neg E neg K neg). Het aantal typering c-E-K-, E-K- en K- uit tabel 5 is niet geheel correct, omdat in deze situaties bloed slechts getest was op de antigenen die moesten ontbreken. Rekening houdend met een gemiddelde verdeling bij de Westerse bevolking over de aangeduide typering zou het aantal typering K-, E-K- en c-E-K- zijn: 9, 24 resp. 28. (bv: de 27 "K- eenheden", alleen getypeerd op Kell, zouden volgens de gemiddelde verdeling (tabel 7) de volgende cEK typering hebben: 9 maal K-, 12 maal E-K- en 6 maal c-E-K). In de gegevens van tabel 4 zitten deze "typering" uit tabel 5, zodat ook daar de totalen per typering niet geheel correct zijn. Bij benadering zullen deze aantallen zijn: 207 c-E-K-, 477 E-K- en 228 K-.

Gereserveerd en getransfundeerd. Van het totaal aantal gereserveerde eenheden bleek 20% getypeerd te moeten zijn: hiervan 15,6% (414/2643) voor operatiepatiënten en 4,4% (116/2643) voor transfusiepatiënten (tabel 6). De transfusiekans bij vrouwelijke operatiepatiënten jonger dan 45 jaar bedroeg 11,8% (49/414) tegenover 19,7% (249/1267) bij de anderen. Van de getransfundeerde eenheden is 13,4% getypeerd, 4,2% (49/1169) voor operatiepatiënten en 9,2% (108/1169) voor transfusiepatiënten.

In tabel 7 is weergegeven hoe de drie typering zich verhouden in de totaal gereserveerde en getransfundeerde eenheden. De percentages zoals deze voorkomen in de West Europese bevolking zijn eveneens vermeld ("theoretisch %"). Hieruit blijkt dat het gereserveerde bloed een verdeling in cEK typering laat zien dat globaal de verdeling van deze typering in de West Europese bevolking volgt.

De kans dat een gewenste typering aanwezig is in de voorraad hangt af van de grootte van die voorraad. Door het principe van reserveren en T & S is de feitelijke voorraad groter dan de minimale vrije voorraad. De vrije voorraad bleek daardoor gemiddeld 50%

Tabel 5. Aantal bestelde eenheden bloed met gevraagde cEK typering

Bloedgroep	Typering			Totaal
	c-E-K-	E-K-	K-	
O pos	5	6	13	24
O neg	nvt	3	4	7
A pos	7	5	3	15
A neg	nvt	0	0	0
B pos	4	4	7	15
	16	18	27	61

Tabel 6. Aantal gereserveerde en getransfundeerde eenheden bloed

	gereserveerd	getransfundeerd
Operatiepatiënten		
vr.< 45 jr.	414	49
anderen	1267	249
totaal	1681	298
Transfusiepatiënten		
vr.< 45 jr.	116	108
anderen	846	763
totaal	962	871
Totaal		
vr.< 45 jr.	530 (20%)	157 (13,4%)
anderen	2113	1012
totaal	2643	1169

Tabel 7. Voórkomen van cEK typering in gereserveerd en getransfundeerd bloed

typering	gereserveerd			getransfundeerd	
	n	%	theoretisch%	n	%
c-E-K-	110	20,7	21	42	26,8
E-K-	257	48,6	45	65	41,4
K-	163	30,7	34	50	31,8
Totaal	530	100	100	157	100

Tabel 8. Redenen tot het afwijken van de primaire keus bij te transfunderen bloed voor vrouwen < 45 jr

Reden	aantal keer	aantal gereserv. eenheden
1. spoed	4	8
2. onnodig afgeweken door de analist	5	10
3. incidentele grote voorraad van bloedgroep B	4	5
4. bijna verlopen eenheden	1	2
5. irregulaire antistof patiënt	2	8
6. patiënt is Rh D neg, E pos	1	2
	17	35

groter (39 i.p.v. 26 eenheden), terwijl daarnaast gemiddeld 13 eenheden gereserveerd lagen.

In 17 gevallen is afgeweken van de primaire keus. De reden was zeer verschillend (tabel 8). In totaal waren 52 gereserveerde eenheden betrokken bij deze 17 gevallen. Van deze 52 was bij 35 eenheden afgeweken van de primaire keus, dat is 6,6% van de uit tabel 6 totale 530 reserveringen. Van de 52 eenheden zijn er uiteindelijk 31 getransfundeerd, waarvan 21 met de afwijkende keus; dat is 13% van de totale 157 transfusies. Genoemde redenen 3 en 4 waren het gevolg van voorraadbeheer, reden 5 betrof twee patiënten met irregulaire antistoffen. In zo'n situatie worden eenheden gezocht die negatief zijn in de kruisproef en het antigeen missen waartegen de patiënt een antistof heeft. Reden 6 betrof een patiënt met bloedgroep O Rh D neg en typering c pos E pos. Deze typering komt bij Rh D neg 6% voor. Hiervoor waren twee eenheden met typering c pos E pos beschikbaar en (terecht) gereserveerd. Formeel was dit een afwijking van het protocol, doch deze typering is, indien beschikbaar, feitelijk een juiste keus.

Beschouwing

Wat betreft de levering van getypeerd bloed zijn er op voorhand meerdere mogelijkheden. Het bestellen van specifiek aangeduide cEK typering, is geen aantrekkelijke optie, niet voor de regionale Bloedbank, maar ook niet voor de transfusielaboratoria. Zij zouden i.v.m. directe beschikbaarheid een aparte cEK getypeerde voorraad bij willen houden. Dit is praktisch onmogelijk als men van het standpunt uitgaat dat bij transfusie in principe dezelfde ABO bloedgroep wordt gegeven. De optie die de minste problemen oplevert bij het beheer van een voorraad bloed, is die waarbij de regionale Bloedbank al het bloed op cEK heeft getypeerd en random uitlevert aan de transfusielaboratoria. Natuurlijk moet wel in de beschouwingen worden meegenomen welk percentage transfusies met erytrocytenconcentraat wordt gegeven aan vrouwen < 45 jaar. Al naar de aard van het ziekenhuis kan dit nogal uiteenlopen. De aanwezigheid van een grote gynaecologisch/obstetrische afdeling en met name bij kinderziekenhuizen kan de frequentie oplopen tot

50%. In de situatie van het Ruwaard van Putten Ziekenhuis hoeft slechts een klein deel van de voorraad (in onze situatie 20%, tabel 6) getypeerd te zijn. Verondersteld kan dan worden dat het transfusielaboratorium vrijwel altijd over de gewenste typering kan beschikken. In die situaties waar dat niet het geval is, wordt de gewenste typering dan alsnog besteld bij de eerstvolgende levering, danwel met spoed. Binnen dit onderzoek is gebleken dat slechts 6% van het ontvangen bloed werd besteld met opgave van de gewenste typering (tabel 5). In de praktijk moest in een kwart van deze gevallen met spoed geleverd worden (9 maal in de totale onderzoeksperiode). Hiermede is bovengenoemde veronderstelling bevestigd. Door de wijze van werken, waarbij normaal niet op de typering wordt gelet, wordt de random verdeling van de verschillende typering zo min mogelijk verstoord. Dat dit van belang kan zijn, blijkt uit de gegevens in tabel 7. Hier zien we dat het percentage gereserveerde specifieke typering vrijwel de normaal voorkomende verdeling volgt. Men zou geneigd kunnen zijn de minst voorkomende typering c-E-K- niet te gebruiken voor "normaal gebruik". Dat maakt evenwel het beheer direct een stuk complexer. In dit onderzoek heeft de gevolgde werkwijze niet geleid tot resultaten die aanleiding geven tot een dergelijke aangepaste strategie.

In de praktijk komt het voor dat een spoedbestelling niet afgewacht kan worden. Er wordt dan afgeweken van de "primaire keus". Afhankelijk van de cE typering wordt dan een andere compatibele ABO bloedgroep met dezelfde typering genomen danwel een andere cE typering (alléén bij O Rh D pos c pos E pos: E-K- ipv K-). In de onderzoeksperiode is dit vier maal voorgekomen en betrof 8 eenheden (1,5% van de totale reserveringen getypeerd bloed, tabel 8). Om diverse andere redenen is eveneens afgeweken van de "primaire keus" (tabel 8). Dit komt echter weinig voor (5%). Voor een deel is dit toe te schrijven aan onwennigheid in een aanloopperiode (tabel 8, redenen 2 en 3). De Medische Advies Commissie (MAC) uit de regio van de Bloedbank Rotterdam heeft inmiddels besloten per 1-1-1997 voor alle ziekenhuizen het preventief beleid in te voeren. De werkwijze zal zijn volgens de randmethode zoals beschreven in dit onderzoek. De Bloedbank zal het gehele donorbestand dubbel hebben getypeerd op c, E en K. De MAC stelt, dat voor levering van cEK getypeerd bloed niet het standaardtarief voor uitgetypeerd erytrocytenconcentraat (f 30,-) gehanteerd kan worden. De typeringskosten zouden in de lumpsum ondergebracht moeten worden, waardoor deze kosten niet drukken op het ziekenhuisbudget. Er zijn reeds extra kosten voor het transfusielaboratorium door de noodzakelijke cE typering bij vrouwen tot 45 jaar (f 3,89 tabel 3). Anderzijds zijn er enige besparingen omdat c, E of K negatief bloed uit de eigen voorraad te verkrijgen is, indien één van deze antistoffen aanwezig is. De kans daarop is groot omdat anti-c, anti-K en anti-E antistoffen normaal een aanzienlijk deel (ca 30-50%) uitmaken van alle antistoffen, die in patiëntensera worden aangetroffen.

Literatuur

1. Castel A, Dijk BA van, Boom FMLG van den, Engelfriet CP, Overbeeke MAM, Rhenen DJ van. Preventie van immunisatie door c, E en K: achtergronden en gefaseerde implementatie. *Ned Tijdschr Klin Chem* 1996; 21:3-7.

Summary

Prevention of immunization against bloodgroup antigens c, E and K in women in the childbearing age. Consequences for hospital and bloodbank. Modder CP, Altena M van, Rhenen DJ van and Molijn MHJ. Ned Tijdschr Klin Chem 1996; 21: 252-256.

In 1994 The Netherlands Council for the Bloodtransfusion advised a policy to prevent immunization against bloodgroup antigens c, E and K in women in the childbearing age (< 45 years) and patients receiving red cell concentrates on a regular

basis (i.c. patients with haemoglobinopathies). It was suggested to transfuse compatible red cells for cEK in these individuals. During half a year a pilot study was performed by the Ruwaard van Putten Hospital, a 275 bed hospital in the Rotterdam region, and the Red Cross Bloodbank in Rotterdam, to evaluate the possibility of using random cEK typed red cell concentrates to effectuate the policy suggested by the Council for the Bloodtransfusion.

It was concluded that random typing proved to be an effective way to effectuate this policy. Only a small percentage (6%) of the total delivered red cell concentrates had to be ordered with assigned cEK type. Delivery was generally possible in the normal routing.

The pilot study will be followed by implementation of this policy for the region of the Rotterdam Bloodbank in January 1997.

Keywords: blood transfusion; immunization; cEK