

Uit de laboratoriumpraktijk

Vijftien miljoen typeringen van het donorbestand biedt tijdwinst en ondersteunt adequate preventie van immunisatie rondom bloedtransfusies

N. VREESWIJK, J. JONGERIUS, A. van WEERT en H. BOS

Vrijwel alle actieve volbloeddonors met bloedgroep A en O zijn naast de typering voor de ABO, RhD, RhCE en K (Kell) bloedgroep ook getypeerd voor veel andere belangrijke bloedgroepantigenen. Met dit getypeerde donorbestand biedt Sanquin Bloedvoorziening de transfusielaboratoria van de ziekenhuizen in Nederland de mogelijkheid om eenvoudig erythrocytenproducten (EC's) met een specifiek antigeenprofiel voor patiënten te selecteren. Dit kan zowel uit de voorraad van het ziekenhuis als uit de voorraad bij Sanquin. Hierdoor wordt belangrijke tijdwinst behaald bij spoedeisende erythrocytentransfusies voor patiënten met irregulaire erythrocytenantistoffen. Daarnaast leidt het ook tot gezondheidswinst omdat in de CBO richtlijn van 2011 voor verschillende patiëntengroepen preventieve matchingstrategieën zijn opgenomen en men met getypeerde erythrocytentransfusies immunisatie kan voorkomen. Om deze dienstverlening te kunnen realiseren heeft Sanquin in overleg met de gebruikers de afgelopen jaren ruim vijftien miljoen typeringstesten verricht om zo een dynamisch getypeerd bestand van bijna 280.000 donors op te bouwen.

Historie opbouw donorbestand getypeerde erythrocyten bij Sanquin

In 2004 is Sanquin, op verzoek van de Landelijke Gebruikers Raad (LGR) en na advies van de Medische Advies Raad van Sanquin (MAR), gestart met de opbouw van een getypeerd donorbestand. Belangrijke uitgangspunten daarbij waren het gebruik van getypeerde eenheden door de ziekenhuizen tot 2004, schattingen van de toekomstige vraag, de immunogeniciteit van in het bijzonder de klinisch belangrijke bloedgroepantigenen en de frequentie van bloedgroepantigenen binnen de Nederlandse donorpopulatie. Besloten is om vooral erythrocyten van volbloeddonors met de bloedgroep O en A te typeren op de aan- of afwezigheid van (maximaal) 22 verschillende bloedgroepantigenen:

C, c, E, e, C^w, K, k, Kp^a, Fy^a, Fy^b, Jk^a, Jk^b, M, N, S, s, Le^a, Le^b, P₁, Wr^a, Lu^a en Co^b.

Noodzaak gebruik van getypeerde erythrocyten

Als van een patiënt bekend is dat hij/zij klinisch belangrijke irregulaire antistoffen tegen erythrocytenantigenen heeft, zal bij een erythrocytentransfusie voor deze patiënt ABO/RhD compatibel bloed geselecteerd worden dat negatief is voor het betreffende bloedgroepantigeen en daarnaast ook RhCE en K bloedgroep compatibel is om verdere immunisatie te voorkomen. De compatibiliteit van het geselecteerde bloed wordt vervolgens met een volledige kruisproef gecontroleerd. Om de vorming van irregulaire erythrocytenantistoffen zoveel mogelijk te voorkomen, is in de CBO richtlijn Bloedtransfusie 2011 een aantal preventieve maatregelen opgenomen. De CBO richtlijn doet aanbevelingen om voor specifieke patiëntengroepen, te weten: vrouwen jonger dan 45 jaar, patiënten met auto-immuun hemolytische anemie, myelodysplastisch syndroom, hemoglobinepathieën of met een klinisch relevante erythrocytenantistof, preventief Rh fenotype, K en in sommige gevallen ook Duffy (Fy), Kidd (Jk) en Ss compatibel donorbloed te selecteren. Door deze preventieve maatregelen en het feit dat sommige transfusielaboratoria voor de antigenen RhC, c, E, e en K niet antigeen-compatibel maar antigeen-negatief transfunderen is de vraag naar getypeerde erythrocytenproducten verder toegenomen en wordt extra druk op het getypeerd bestand gelegd.



Sanquin Bloedvoorziening, Amsterdam

Correspondentie: Dhr. N.J. Vreeswijk MBA, manager relatiebeheer, Sanquin Bloedvoorziening divisie Diagnostiek, Postbus 9190, 1006 AD Amsterdam

E-mail: n.vreeswijk@sanquin.nl

Typeren van donorerythrocyten

Het NSS (Nationaal Screeningslaboratorium Sanquin) maakt voor het typeren van donorbloed gebruik van Olympus PK7300 bloedgroepautomaat (Olympus) en Cellbind met behulp van de Magister bloedgroepautomaat (Sanquin Reagents). De typeringsuitslagen worden vanuit de PK7300 en Magister naar het Laboratorium Informatie Management Systeem (LIMS) van NSS verstuurd. Na autorisatie van de uitslagen worden deze naar het bloedbankinformatiesysteem eProgesa gezonden. Als het van een donor van twee onafhankelijk afgenomen donaties de antigeentypering twee keer negatief bepaald is, wordt het resultaat vanuit eProgesa oegleesbaar op het productetiket afgedrukt (zie voorbeeldetiket hieronder). Bij een volgende donatie hoeft niet opnieuw de afwezigheid van het betreffende antigeen te worden vastgesteld. De ABO/RhD bloedgroep wordt wel van iedere donatie opnieuw vastgesteld. Typeringsinformatie (aan- en afwezigheid van antigenen) is ook in een barcode in het kwadrant rechtsonder van het productetiket verwerkt. Voor uitvoerige details over de typeringsstrategie verwijzen wij de lezer naar het recent gepubliceerde artikel 'Typeren van donorerythrocyten' van J.M. Jongerius en anderen (5).



Op dit moment wordt er naast ABO en RhD op de aan- of afwezigheid van (maximaal) 22 verschillende antigenen getypeerd. Hierdoor is het mogelijk getypeerd bloed direct uit de beschikbare voorraden in de bloedtransfusielaboratoria van de ziekenhuizen of uitgiftecentra van Sanquin te kunnen selecteren. Dit levert in de praktijk veel tijdswinst op. De tijdswinst kan oplopen tot vele uren - uren die in spoedeisende situaties levensreddend kunnen zijn en waardoor er ook extra kosten kunnen worden bespaard.

Voor een aantal antigenen worden typeringen op DNA-niveau verricht, omdat betrouwbare typeringsreagentia voor serologische technieken niet in alle gevallen voorhanden zijn.

Resultaten

In de Landelijke Gebruikersraad van Sanquin (LGR) zijn afspraken gemaakt over de wensen voor de beschikbaarheid van EC's waarbij bepaalde antigenen afwezig zijn en dat is vertaald in streefwaardes per antigeen. De streefwaardes - en de daadwerkelijk behaalde percentages (2010 t/m 2013) voor twee keer antigeen negatief zijn in onderstaande tabel 1 samengevat. Nagenoeg alle A en O donors zijn getypeerd en daarmee is van ruim 87% van alle donors een uitgebreid antigeenprofiel bekend.

Uit de gegevens van tabel 1 blijkt dat de afgesproken streefwaarden bij 20 van de 22 antigenen behaald zijn. De streefwaarden voor k (cellano) en Kp^a zijn nog niet behaald. De op internationale literatuur gebaseerde streefwaarde voor k is ondanks alle inspanningen voor de Nederlandse populatie niet haalbaar gebleken, omdat de frequentie van k-negatieve donors in de Nederlandse donorpopulatie lager is dan was aangenomen. Aanpassing van het te behalen percentage wordt momenteel overwogen. De streefwaarde voor Kp^a negatieve typeringen is begin 2011 in overleg met de LGR verhoogd tot 10%, een inhaalslag is gaande.

Voor patiënten met anti-N is het selecteren van N negatief donorbloed (meestal) niet noodzakelijk, daarom heeft het typeren van het N antigeen altijd een lage prioriteit gehad. Begin 2011 heeft de LGR Sanquin verzocht om toch aan de voor N afgesproken streefwaarde te gaan voldoen. Om aan deze vraag te kunnen voldoen heeft Sanquin een innovatieve typerings-test met behulp voor het N antigeen voor de PK7300 ontwikkeld waardoor de doorlooptijd van de N typeringen kan worden verhoogd. In de LGR van juni 2014 hebben de leden nogmaals aangegeven dat het beschikbaar hebben van s-negatieve eenheden prioriteit heeft boven N-negatieve eenheden. Eenheden die s-negatief zijn worden in de praktijk met een hogere frequente aangevraagd dan verwacht mag worden op basis van de frequentie in de Nederlandse populatie. Daarom zal de nadruk mogelijk meer gelegd worden op de typering van s-negatieve eenheden.

Recent is Sanquin een onderzoek gestart, BloodMatch, met als doel de vraag naar en het aanbod van getypeerd bloed zo optimaal mogelijk op elkaar af te stemmen. Het onderzoek wordt verricht vanuit verschillende invalshoeken zoals vaststellen wat de behoefte is aan getypeerde erythrocytenproducten, onderzoek naar werving en behoud van (getypeerde) donors en het opzetten van een model om de beschikbare voorraad zo effectief mogelijk te gebruiken.

Getypeerd bestand, een continu proces

Het opbouwen en behouden van een getypeerd bestand vergt aanzienlijk meer typeringen dan de optel-

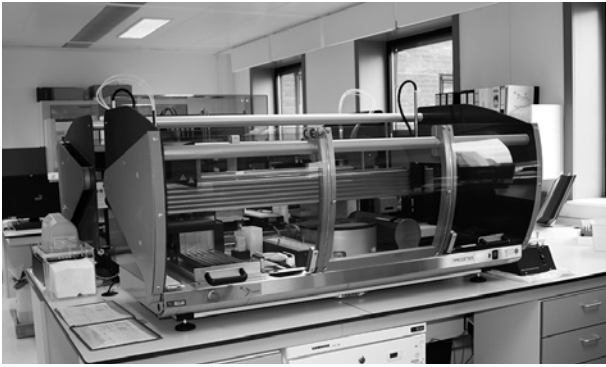
Tabel 1. Streefwaarden en de behaalde percentages (2010 t/m 2013) twee keer antigeen-negatief getypeerde actieve volbloeddonors met de bloedgroep O en A. De streefwaarden van Cw, Kp^a en Wr^a zijn begin 2011 in overleg met de LGR verhoogd tot 10% (was 2%) en van het N-antigeen in juni 2014 bijgesteld naar 8% (was 10%).

Jaar	2010		2011		2012		2013		
aantal actieve O en A volbloeddonors	292118		287941		286325		278522		
antigeen	streefwaarde 2x neg (%)	n donors 2x neg	% behaald	n donors 2x neg	% behaald	n donors 2x neg	% behaald	n donors 2x neg	% behaald
C	27	95.345	32,6	94.602	32,9	94.934	33,2	93.167	33,5
c	14	46.237	15,8	45.608	15,8	45.307	15,8	44.518	16,0
E	56	191.782	65,7	189.574	65,8	189.072	66,0	185.858	66,7
e	1	6.137	2,1	6.141	2,1	6.017	2,1	5.975	2,1
C ^w	10	19.303	6,6	37.237	12,9	50.227	17,5	72.938	26,2
K	73	238.475	81,6	235.999	82,0	235.428	82,0	232.225	83,4
k	0.15	225	0,08	243	0,08	263	0,09	292	0,10
Kp ^a	10	16.328	5,6	20.013	7,0	18.508	6,5	24.533	8,8
Fy ^a	12	33.945	11,6	34.273	11,9	34.322	12,0	39.108	14,0
Fy ^b	6	19.351	6,6	19.715	6,8	19.667	6,9	19.588	7,0
JK ^a	8	28.911	9,9	31.097	10,8	31.594	11,0	35.306	12,7
JK ^b	9	31.480	10,8	34.803	12,1	35.905	12,5	40.683	14,6
Le ^a	8	18.025	6,2	17.887	6,2	19.996	7,0	49.949	17,9
Le ^b	2	6.252	2,1	6.127	2,1	6.527	2,3	12.652	4,5
M	7	15.163	5,2	18.247	6,3	20.098	7,0	26.705	9,6
N	8	7.017	2,4	10.761	3,7	14.320	5,0	24.512	8,8
S	17	54.385	18,6	60.290	20,9	62.497	22,0	72.427	26,0
s	3	7.375	2,5	7.642	2,7	7.803	2,7	9.554	3,4
Lu ^a	2	12.325	4,2	13.594	4,7	12.634	4,4	15.157	5,4
Wr ^a	10	2.252	7,8	29.087	10,1	28.969	10,1	34.348	12,3
Co ^b	2	8.652	3,0	7.893	2,7	7.301	2,5	6.617	2,4
P ₁	2	17.726	6,1	16.656	5,8	15.307	5,3	21.566	7,7

som van donors zoals weergegeven in tabel 1. Zo stonden eind 2013 9.554 donors als 2x negatief voor het antigeen s in eProgesa geregistreerd. Het percentage s-negatief onder de blanke bevolking is 10%. Dus om één s negatieve donor op te sporen moeten theoretisch 10x zoveel s typeringen worden verricht. Dit vraagt om een uitgekende typeringsstrategie en in de praktijk zal er dan nogmaals een s bepaling verricht moeten worden om de status '2x s-negatief' te bereiken. Om het gewenste aantal '2x s-negatief' bestand op te kunnen bouwen zijn vanaf 2004 vele honderdduizenden s typeringen verricht. Alleen al voor consolidatie van het 's-negatieve bestand' (10% van de actieve donors stopt op jaarbasis met het geven van bloed) is het noodzakelijk om minimaal 20.000 s typeringen per jaar te blijven verrichten.

Eind 2013 waren bij de actieve volbloeddonors met bloedgroep A en O 6.384.277 typeringsuitslagen (1x positief, 2x positief, 1x negatief en 2x negatief) voor de beschreven 22 antigenen, in eProgesa opgeslagen. Sinds de start van de werkzaamheden in 2004 heeft Sanquin ruim 15 miljoen typeringsuitslagen verricht om tot het huidige bestand van getypeerde actieve donors te komen.

Internationaal loopt Sanquin met dit getypeerd bestand ver voor op vele bloedtransfusieorganisaties in de wereld. De opzet en onderhoud van het getypeerde bestand van Sanquin wordt door meerdere bloedtransfusieorganisaties in Europa als voorbeeld gezien om een dergelijk systeem in eigen land op te zetten. Met een donormobiliteit van 40.000 nieuwe donors per jaar moet er circa 800.000 typeringen verricht worden (87% van 40.000 donaties met gemiddeld 2 keer 12 antigeentyperingen) om het bestand actueel te houden. Het getypeerde bestand levert een behoorlijk gezondheidswinst op, alleen al door het feit dat de erythrocyten eenheden sneller beschikbaar zijn voor de patiënten. Ook bij de preventie van de vorming van erythrocyten-antistoffen zijn er naar verwachting grote voordelen; niet alleen met betrekking tot het verminderen van transfusiereacties of vertraging in het beschikbaar krijgen van donorbloed. Het terugdringen van het aantal K, Rhc en RhE immunisaties bijvoorbeeld bij zwangere vrouwen geeft gezondheidswinst voor hun kinderen. Daarnaast bespaar je binnen de bloedtransfusieketen kosten voor het laboratoriumonderzoek. Als onderdeel van het BloodMatch onderzoek zal dit nader in kaart gebracht worden. Met deze kennis kan



het getypeerde bestand zo kosteneffectief mogelijk worden ingericht.

Conclusie

Op verzoek van de LGR heeft Sanquin geïnvesteerd in een goed en uitgebreid getypeerd donorbestand en zijn de streefwaarden voor 2x antigeen negatief getypeerde percentages behaald. Met uitzondering van k (cellano) en Kp^a waarvan de frequentie van k-negatieve donors in de Nederlandse donorpopulatie vermoedelijk lager ligt. Het bestand biedt de transfusielaboratoria van de Nederlandse ziekenhuizen een belangrijke tijdwinst bij spoedeisende erythrocytentransfusies bij patiënten met irregulaire antistoffen tegen erythrocyten. Daarnaast bespaart het kosten in de bloedtransfusieketen doordat dubbele typeringen, immunisatie en transfusiereacties worden voorkomen en dus extra laboratorium-, zorg- en transportkosten worden vermeden.

Om de continuïteit van dit getypeerde bestand te borgen wordt jaarlijks 800.000 typeringen verricht. Ten

opzichte van bloedtransfusieorganisaties in andere landen loopt Sanquin met de opzet en onderhoud van het getypeerde donorbestand ver voorop.

Dankwoord

De auteurs bedanken alle medewerkers die de afgelopen 10 jaar met grote inzet en betrokkenheid hebben bijgedragen aan het opbouwen en onderhouden van het unieke getypeerde donorbestand van Sanquin. Verder dank aan Masja de Haas, Claudia Folman, Anneke de Regt, Ruud Smeenk (allen Sanquin Diagnostiek), Marian van Kraaij, Jeroen de Wit, Petra van Krimpen (allen Sanquin Bloedbank) en René van Lier (Sanquin Research) voor hun suggesties en het kritisch nakijken van het manuscript.

Referenties

1. Richtlijn bloedtransfusie, CBO; 2011.
2. Daniels G. Human Blood Groups: 3rd Edition. March 2013. Wiley-Blackwell Science.
3. Storry JR, Castilho L, Daniels G, et al. International society of blood transfusion working party on red cell immunogenetics and blood group terminology: Berlin report. *Vox Sanguinis*. 2011; 101: 77-82.
4. Giblett ER. A critique of the theoretical hazard of inter vs. intra-racial transfusion. *Transfusion*. 1961; 1: 233-238.
5. Jongerius JM, Bouman M, Bos HJ, de Wit HJC. Typeren van donorerythrocyten. *Tijdschrift voor Bloedtransfusie*. 2013; 6: 62-64.
6. Overbeeke MAM, Vreeswijk NJ, Ligthart PC, Meulenbroek AJ. Erythrocytenserologie. Tweede druk Sanquin. 2011: 6-7 t/m 6-8.
7. Reid M, Lomas-Francis C, Olsson ML. The Blood Group Antigen FactsBook, 3rd Edition. Sep 2012. Academic Press.