

Concept-definitieve richtlijn Bloedtransfusie

Deel 1

Laboratoriumtechnieken en kwaliteitseisen

Opzet

Dit deel van de richtlijn heeft tot doel de procedures te beschrijven voor het aanvragen van bloed en bloedproducten, het laboratoriumonderzoek, en de uitgifte van bloedproducten.

1. Procedure verwerking aanvragen

Wetenschappelijke onderbouwing

Linden (1, 2) Williamson (3) en Love (4) analyseerden de bloedtransfusie-incidenten die werden gemeld in de staat New York van 1990 tot 2000 (1, 2) en in Engeland van 1996 tot 1998 (3) en van 1996 tot 2000 (4). Uit deze analyses blijkt dat meer dan 50% van de gemelde incidenten wordt veroorzaakt door administratieve fouten. Van deze administratieve fouten kwam 10-50% voort uit een verkeerde afname of identificatie van het bloedmonster.

Uit de analyses van Love e.a. (4) bleek dat in 10% van de incidenten werd vergeten een bestraald of leukocytenvrij bloedproduct aan te vragen.

Conclusies

- Niet goed geïdentificeerde bloedmonsters zijn een belangrijke foutenbron bij bloedtransfusie-incidenten (niveau 3; C) (1, 4).
- Het noodzakelijke bloedproduct wordt niet altijd aangevraagd (niveau 3; C) (4).

Overige overwegingen

Bij ontvangst van bloedmonsters en/of transfusieaanvragen heeft het bloedtransfusielaboratorium een controlerende rol. Bij ontvangst wordt nagegaan of de aanvraag en/of het bloedmonster voldoen aan de in de instelling vastgelegde en vereiste criteria. Een goede identificatie van het bloedmonster en de patiënt is altijd onontbeerlijk.

Het bloedtransfusielaboratorium kan het compatibiliteitsonderzoek niet uitvoeren indien de transfusieaanvraag niet aan de -in de instelling overeengekomen criteria voldoet. Hiertoe behoort ook dat de ABO-bloedgroep bepaald is uit twee onafhankelijk afgenomen bloedmonsters.

De aanvragend arts is verantwoordelijk voor een juiste productkeuze. In voorkomende gevallen kan het bloedtransfusielaboratorium echter aan de hand van het transfusiebestand controleren of het gevraagde product in overeenstemming is met de historische gegevens, zoals getypeerd, bestraald, gewassen etc. Om bij cito-aanvragen geen onnodige tijd te verliezen, moet een voor iedereen duidelijke en werkbare cito-procedure bekend zijn. In par. 4.1.2 en 4.1.3 staat beschreven hoe gehandeld moet worden indien de bloedgroep nog niet of slechts ten dele bekend is (4.1.2) en/of indien patiënt bekend is met irregulaire erythrocytenantistoffen (4.1.3).

Gebruikte afkortingen:

ARDS	Adult respiratory distress syndrome
BCSH	British Committee for Standard Haematology
CCI	Corrected count increment
CLB	Centraal Laboratorium Bloedtransfusiedienst
CMV	Cytomegalovirus
DAT	Directe antiglobulinetest
DBC's	Diagnosebehandelcombinaties
ELISA	Enzyme-linked immunoglobuline assay
EPO	Erythropoëtiene
FFP	Fresh frozen plasma
HBV	Hepatitis-B-virus
HCV	Hepatitis-C-virus
HD-IVIG	Hoge-dosis-intraveneuze immunoglobuline
HLA	Humaan leucocytenantigeen
HPA	Humaan plaatjesantigeen
IAT	Indirecte antiglobulinetest

ICT	Informatie- en computertechnologie
LISS	Low ionic strength solution
LUMC	Leids Universitair Medisch Centrum
MIP	Meldingscommissie incidenten patientenzorg
NAT	Nucleïnezuuramplificatietest
NHTR	Nonhemolytische (febriële) transfusiereactie
OK	Operatiekamer
PTH	Posttransfusiehepatitis
PTP	Posttransfusiepurpera
TA-GVHD	Transfusion-associated graft-versus-host disease
T&S	Type en Screen
TRALI	Transfusion-related acute lung injury
TRIP	Transfusiereacties in patiënten
ZIS	Ziekenhuisinformatiesysteem

Opmerking: indien er in deze richtlijn wordt gesproken over 'bloedgroep', wordt hiermee de ABO-bloedgroep bedoeld, tenzij duidelijk anders aangegeven.

Aanbevelingen

1. Het bloedtransfusielaboratorium neemt alleen bloedmonsters in behandeling die ten minste geïdentificeerd zijn door een label op de buis waarop naam en geboortedatum van de patiënt zijn vermeld en bij voorkeur ook de afnamedatum en -tijd. Naam en/of geboortedatum mogen niet op de buis worden gecorrigeerd.
Het etiket op de afnamebuis vermeldt zo mogelijk ook het ziekenhuisregistratienummer van de patiënt.
2. Het bloedtransfusielaboratorium neemt alleen aanvragen voor erythrocytentransfusie in behandeling indien de identificatie van de patiënt op de aanvraag identiek is aan die van het bloedmonster. Verschillen, ook kleine, ten gevolge van schrijffouten dienen te worden geverifieerd.
3. Het bloedtransfusielaboratorium neemt geen transfusieaanvragen in behandeling, indien de ABO-/rhesus-D-bloedgroep niet in twee onafhankelijk afgenomen bloedmonsters bepaald is. Zie voor spoedsituaties paragraaf 4.1.2.
4. Het bloedtransfusielaboratorium neemt geen transfusieaanvragen in behandeling die niet voldoen aan de in de instelling gestelde criteria.
5. Het bloedtransfusielaboratorium legt in overleg met de behandelend arts in het transfusiebestand vast of er een indicatie is voor specifieke bloedproducten en controleert bij nieuwe aanvragen of hieraan voldaan wordt.
6. Bij een telefonische aanvraag dienen in ieder geval naam en geboortedatum van de patiënt (eventueel geïdentificeerd volgens een noodprocedure), de naam van de aanvragend arts en de naam van degene die de opdracht aanneemt, schriftelijk vastgelegd te worden.

Literatuur

1. Linden JV, Paul B, Dressler KP. A report of 104 transfusion errors in New York State. *Transfusion* 1992; 32:601-6.
2. Linden JV, Wagner K, Voytovich AE, Sheehan J. Transfusion errors in New York State: an analysis of 10 years experience. *Transfusion* 2000; 40:1207-13.
3. Williamson LM, Lowe S, Love E, Cohen H, Soldan K, McClelland DBL, et al. Serious hazards of transfusion (SHOT) initiative: analysis of the first two annual reports. *BMJ* 1999; 319:16-9.
4. Love EM, Jones H, Williamson LM, Cohen H e.a. Serious hazards of transfusion (shot): summary of annual report 1999-2000. March 2001.

2. Laboratoriumonderzoeken

2.1. Bloedgroepantigenbepaling

2.1.1 ABO-bloedgroepbepaling

Wetenschappelijke onderbouwing

Het ABO-bloedgroepsysteem is het belangrijkste bloedgroepsysteem voor de transfusiepraktijk (1). In het plasma van ieder individu zijn vanaf enkele maanden na de geboorte antistoffen aanwezig tegen de ontbrekende ABO-antigenen. Bij transfusie met

een ABO-incompatibel bloedproduct kunnen deze ABO-antistoffen een acute hemolytische transfusie-reactie veroorzaken, soms zelfs met fatale gevolgen (2). De kans dat een ABO-incompatibele transfusie wordt gegeven is afhankelijk van een groot aantal variabelen. Uit diverse onderzoeken is gebleken dat identificatiefouten, met name administratieve fouten een belangrijke rol spelen (3, 4). In een grootschalig Amerikaans onderzoek uit de jaren tachtig werd de kans op overlijden door transfusie met een ABO-incompatibel erythrocytenconcentraat geschat op 1: 100.000 tot 1: 600.000 (5).

Conclusies

- Het ABO-bloedgroepsysteem is het belangrijkste bloedgroepsysteem voor transfusies, daarom dient een ABO-bloedgroepbepaling aan de hoogste laboratoriumeisen te voldoen (niveau 3; C) (6).
- Onvolledige of onjuiste patiënt- of monsteridentificatie kan leiden tot ABO-incompatibele transfusies met fatale gevolgen (niveau 3; C) (4).

Overige overwegingen

Voor identificatie (procedure) en cito-aanvragen, zie deel I, hoofdstuk 1.

Het aantal A- en/of B-antigenen bij pasgeborenen ligt een factor 2 tot 3 lager dan bij volwassenen. Anti-A- en/of anti-B-IgM-antistoffen ontbreken meestal bij pasgeborenen en worden doorgaans pas in de derde maand na de geboorte in het plasma aangetoond (2).

Aanbevelingen

1. De ABO-bloedgroepbepaling dient volledig te worden verricht. Dat wil zeggen dat de aanwezigheid van de antigenen van het ABO-systeem op de erythrocyten van de patiënt wordt vastgesteld met behulp van testreagentia en de aanwezigheid van anti-A- en anti-B-antistoffen in het plasma/serum van de patiënt wordt vastgesteld met behulp van testerythrocyten. Elke discrepantie bij de bloedgroepbepaling dient te worden onderzocht.
2. De ABO-bloedgroep van de patiënt moet uit ten minste twee afzonderlijk afgenomen monsters worden bepaald. Een ABO-bloedgroep is pas definitief vastgesteld wanneer aan deze eis is voldaan zonder dat hierbij discrepanties zijn ontdekt. De oorzaak van discrepanties bij de tweede ABO-bloedgroepbepaling dient altijd te worden onderzocht. Zie paragraaf 2.1.3.
3. Bij pasgeborenen jonger dan 3 maanden kan de ABO-bloedgroep niet definitief worden vastgesteld. De registratie van de ABO-bloedgroep van pasgeborenen jonger dan 3 maanden dient derhalve een voorlopig karakter te hebben.

Literatuur

1. Issitt PD. *Applied Blood Group Serology*, 5th edition, 2002.
2. Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M. *Blood Transfusion in clinical medicine*. 10th edition. 1997;116-21.
3. Linden JV, Paul B, Dressler KP. A report of 104 transfusion errors in New York State. *Transfusion* 1992; 32:601-6.

4. Williamson LM, Lowe S, Love E, Cohen H, Soldan K, McClelland DBL, et al. Serious hazards of transfusion (SHOT) initiative: analysis of the first two annual reports. *BMJ* 1999; 319:16-9.
5. Sazama K. Reports of 355 transfusion associated deaths: 1976 through 1985. *Transfusion* 1990; 30:583-90.
6. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. 6th edition. Council of Europe 2000. ISBN: 92-8714179-7.

2.1.2 Rhesus-D-bloedgroepbepaling

Wetenschappelijke onderbouwing

Het rhesus-bloedgroepsysteem -en met name het D-antigeen- is na het ABO-bloedgroepsysteem het belangrijkste bloedgroepsysteem voor de transfusiepraktijk (1, 2). Rhesus-D-negatieve patiënten die in contact komen met D-positieve erythrocyten vormen in circa 85-90% van de gevallen anti-D-antistoffen (3) en deze antistoffen kunnen hemolytische transfusiereacties veroorzaken. Voor de transfusiepraktijk is het daarom van belang te voorkomen dat rhesus-D-negatieve patiënten (ontvangers) als D-positief gezien worden.

Het aantal D-antigenen op de erythrocytenmembraan kan van persoon tot persoon sterk wisselen (1). De meest bekende kwantitatieve D-antigeen afwijking is het "zwakke D"-antigeen. Patiënten met een verzwakt (laag aantal) maar volledig intact D-antigeen zijn D-positief en niet in staat om alloantistoffen tegen het D-antigeen te produceren. Naast kwantitatieve variaties zijn er ook een flink aantal kwalitatieve varianten van het D-antigeen beschreven. Patiënten met een rhesus-D-variant (onvolledig D-antigeen) kunnen zelf wel alloanti-D-antistoffen vormen tegen de epitopen van het D-antigeen die ze zelf niet bezitten (4). De meest frequent voorkomende D-variant is rhesus-klasse VI met een incidentie van 1:5000 tot 1:6800. De overige D-varianten zijn over het algemeen veel zeldzamer met incidenties < 1:60.000 (5).

Tijdens de zwangerschap kan immunisatie optreden doordat foetale erythrocyten in de circulatie van moeder terechtkomen. De zo ontstane IgG-antistoffen kunnen vervolgens de placentabarière passeren en afbraak van foetale erythrocyten veroorzaken. Dit kan in ernstige gevallen (rhesus-D-immunisatie) leiden tot hemolytische ziekte van de pasgeborene (6). Ter preventie van rhesus-D-immunisatie wordt in Nederland sinds 1969 profylactisch anti-rhesus-D immunoglobuline toegediend aan rhesus-D-negatieve vrouwen die bevallen zijn van een rhesus-D-positief kind.

Bij het vaststellen van de rhesus-D-bloedgroep van de pasgeborene dienen daarom zowel zwakke D-antigenen als D-varianten te worden gedetecteerd en daarmee wijkt deze bepaling af van de D-bepaling voor patiënten.

Conclusies

- Voorkomen dient te worden dat patiënten die rhesus-D-negatief zijn ten onrechte als rhesus-D-positief worden benoemd (niveau 3; C) (1-3).

- Voor de rhesus-D-bloedgroepbepaling dient in het ziekenhuis een onderscheid gemaakt te worden in twee groepen, te weten:
 - ontvangers van bloed
 - pasgeborenen (in verband met het toedienen van anti-rhesus-D-immunoglobuline aan de moeder) (niveau 3; C) (4, 5)
- Voorkomen dient te worden dat pasgeborenen die rhesus-D-positief zijn ten onrechte als rhesus-D-negatief worden beschouwd, in verband met het toedienen van anti-rhesus-D-immunoglobuline aan rhesus-D-negatieve moeders (niveau 3; C) (6).

Overige overwegingen

Voor identificatie (procedure) en cito-aanvragen, zie deel I, hoofdstuk 1.

Opsporen van zeer zwakke D-antigenen bij ontvangers van bloed is klinisch niet van belang: indien een ontvanger in een uitzonderlijk geval ten onrechte als D-negatief wordt getypeerd dan zal D-negatief bloed worden toegediend, hetgeen voor de patiënt geen nadelige gevolgen heeft.

Ook het opsporen van zeer zwakke D-antigenen bij zwangere vrouwen is klinisch niet belangrijk. In uitzonderlijke gevallen kan de ontvanger ten onrechte als D-negatief worden getypeerd en krijgt dan onnodig anti-rhesus-D-immunoglobuline toegediend. Dit zal klinisch geen problemen opleveren.

Opsporen van zeer zwakke D-antigenen met behulp van de antiglobulinetest bij ontvangers is sterk af te raden. Indien er namelijk gesensibiliseerde (met IgG gecoat) erythrocyten aanwezig zijn (positieve DAT), kan ten onrechte worden geconcludeerd dat de ontvanger D-positief is.

Een ontvanger met een variant D-antigeen die als D-positief is bepaald loopt bij transfusie met een D-positief erythrocytenconcentraat het risico antistoffen tegen de bij zichzelf ontbrekende onderdelen van het D-antigeen te vormen. De kans hierop is met name aanwezig bij ontvangers met een rhesus-D-VI-variant. Gezien de frequentie waarin rhesus-D-VI-variant voorkomt is het van belang hiermee bij de keuze van de bepalingstechniek rekening te houden. Voor de overige D-varianten geldt dit niet.

Aanbevelingen

1. De rhesus-D-bloedgroep van de patiënt moet uit ten minste twee afzonderlijk afgenomen monsters worden bepaald. De rhesus-D-bloedgroep is pas definitief vastgesteld wanneer aan deze eis is voldaan zonder dat hierbij discrepanties zijn ontdekt.
2. De oorzaak van discrepanties in de rhesus-D-bloedgroep bepaling dient altijd te worden onderzocht.
3. Voor de bepaling van de rhesus-D-bloedgroep bij ontvangers kan worden volstaan met het gebruik van één anti-D-reagens mits rhesus-D-VI-variant als D-negatief wordt aangetoond.
4. In verband met de toediening van anti-rhesus-D-immunoglobuline aan de moeder dient voor de bepaling van de rhesus-D-bloedgroep bij pasgeborenen, gebruik gemaakt te worden van anti-D-reagentia waarmee rhesus-D-VI-variant en zwakke D-antigenen als D-positief worden aangetoond.

5. Voor de rhesus-D-bepaling bij ontvangers wordt bij negatieve reacties met anti-D-reagens afgeraden om de test uit te breiden met een antiglobulinefase.

Literatuur

1. Daniels G. Human Blood Groups. 2002.
2. Issitt PD. Applied Blood Group Serology, 5th edition, 2002.
3. Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M. Blood Transfusion in clinical Medicine, 10th edition. 1997; 169-70.
4. Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M. Blood Transfusion in clinical Medicine, 10th edition. 1997; 343-48.
5. Flegel W.A. The frequency of RHD protein variants in Caucasians - 3rd workshop and symposium on monoclonal antibodies to rbc.
6. Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M. Blood Transfusion in clinical Medicine, 10th edition. 1997;179-81.

2.1.3 Handelen in geval van ABO-bloedgroep-discrepanties

Wetenschappelijke onderbouwing

Transfusie van een ABO-incompatibel erythrocytenconcentraat kan voor een patiënt ernstige, soms fatale, gevolgen hebben (1, 2). De kans op het optreden van een fatale reactie is mede afhankelijk van de hoeveelheid getransfundeerd bloed, de klinische toestand van de patiënt en de tijd verlopen tussen start van de transfusie en start van de behandeling van de reactie (1). Het risico op het optreden van een hemolytische transfusiëreactie is met name verhoogd bij patiënten met bloedgroep O, maar ook bij vrouwen (3). De verklaring voor de heftige transfusiëreacties bij ABO-incompatibiliteit berust op het feit dat in vrijwel alle individuen van 6 maanden en ouder ABO-antistoffen aanwezig zijn tegen de ontbrekende ABO-antigenen en er dus geen voorafgaande immunisatie nodig is. Bovendien zijn antistoffen, zowel IgM als IgG, tegen ABO-antigenen in staat zeer efficiënt het complementsysteem te activeren en daarmee intravasculaire hemolyse te veroorzaken.

Bij de ABO-bloedgroepypering kunnen twee typen discrepanties worden onderscheiden: (i) de ABO-bloedgroep komt niet overeen met een eerdere bij dezelfde patiënt vastgestelde bloedgroep (4), of (ii) er zijn discrepanties in de uitkomsten van de bloedgroepbepaling zelf (5) (de resultaten van de antigeenbepaling op de erythrocyten komen niet overeen met de in het serum aangetroffen ABO-antistoffen). Deze laatste groep zal hier niet nader worden toegelicht.

De belangrijkste oorzaken voor het optreden van ABO-bloedgroepdiscrepanties in eerst genoemde groep zijn administratieve fouten. Fouten bij de identificatie van de patiënt of het bloedmonster treden in respectievelijk 0,05 en 0,09% van alle bloedafnames op (6, 7, 8). Daarnaast kunnen er o.a. fouten optreden bij het bewerken van bloedmonsters, het aflezen of invoeren van resultaten, het selecteren of uitvoeren van het bloedproduct en het toedienen aan de (juiste) patiënt (1, 3, 4, 9). Een bijzondere risicogroep vormen hierbij patiënten die een allogene beenmergtransplantatie hebben ondergaan waardoor de oorspronkelijke bloedgroep is gewijzigd (10).

De handelwijze in geval van ABO-discrepanties wordt bepaald door het moment waarop de fout wordt ontdekt. Wanneer reeds klinische verschijnselen van een acute hemolytische transfusiëreactie zijn opgetreden (zie ook deel II, hoofdstuk 2), is snelle medische interventie een eerste vereiste. De transfusie dient direct gestaakt te worden, maar de i.v.-lijn dient aanwezig te blijven om direct medicatie te kunnen toedienen. De behandeling zal gericht zijn op het voorkomen van nierfalen en hypotensie en het bestrijden van de gevolgen van diffuse intravasale stolling (11).

Het ontdekken van ABO-discrepanties voordat de transfusie is gestart, impliceert dat al eerdere ABO-bloedgroepgegevens van deze patiënt bekend zijn en dat de nieuwe gegevens niet corresponderen met deze eerdere gegevens. Hierbij zijn een aantal situaties mogelijk (zie ook schema 1):

1. De bloedgroep van de patiënt is reeds eerder uit ten minste twee afzonderlijk afgenomen monsters bepaald en hierbij zijn geen discrepanties ontdekt. Dat de bloedgroep dan toch niet juist is, komt in ieder ziekenhuis een aantal keer per jaar voor (6). Wanneer het huidige bloedmonster een andere bloedgroep heeft, is een monsterverwisseling of een probleem bij de identificatie van het huidige monster veel waarschijnlijker. Er dient dus een nieuw bloedmonster te worden afgenomen. Wees bedacht op verwisseling van kaartjes, ponsplaatjes, tweelingen en dergelijke.
2. De bloedgroep van de patiënt is slechts één keer eerder bepaald en de bloedgroep van het huidige bloedmonster is hier niet mee in overeenstemming. Statistisch gezien is de kans op het optreden van fouten bij de bepaling van de bloedgroep in beide monsters even groot en beiden dienen dus als fout te worden beschouwd. Er dient een nieuw bloedmonster te worden afgenomen en de uitkomst hiervan dient als eerste bloedgroepbepaling te worden beschouwd. De gegevens van beide voorgaande onderzoeken mogen niet worden gebruikt. Verdere handelwijze als bij een slechts één keer bekende bloedgroep.
3. De bloedgroep van de patiënt is reeds elders vastgesteld en de bloedgroep van het huidige monster is hier niet mee in overeenstemming. Wanneer de eerdere gegevens op een transfusiekaartje (bloedgroepenkaart) vermeld zijn, dit kaartje is uitgegeven door een daartoe bevoegde instantie (bloedbank, CLB, ziekenhuislaboratorium) en de patiëntidentificatie in overeenstemming is met de gegevens op het bloedgroepenkaartje, dan kan dit als eerste bloedgroepbepaling worden beschouwd en dient een nieuw bloedmonster te worden afgenomen voor een tweede bloedgroepbepaling.
4. Wanneer van eerdere bloedgroepbepalingen geen of dubieuze schriftelijke gegevens bekend zijn, dan dient een nieuw bloedmonster te worden afgenomen. De uitkomst hiervan dient als eerste bloedgroepbepaling te worden beschouwd. Verdere handelwijze als bij een slechts één keer bekende bloedgroep.

Conclusies

- Transfusie met ABO-incompatibel bloed kan tot transfusiereacties leiden met ernstige, soms zelfs fatale, gevolgen (niveau X; C) (2).

X: Er zijn geen gerandomiseerde trials beschreven die deze conclusie onderbouwen. De auteurs achten deze conclusie zeer evident op grond van beschreven acute hemolytische transfusiereacties (zie deel II, hoofdstuk 2.2).

- Transfusie met ABO-incompatibel bloed is meestal het gevolg van administratieve fouten (niveau 3; C) (1, 3, 6, 9).
- Door de bloedgroep pas als vaststaand te beschouwen wanneer deze uit twee onafhankelijk van elkaar afgenomen monsters is vastgesteld, zonder dat daarbij discrepanties zijn geconstateerd, kan de kans op een foute bloedgroepbepaling tot een minimum worden teruggebracht (niveau 3; C) (6).
- In geval van twijfel dient altijd een nieuw monster te worden afgenomen en de bloedgroepbepaling te worden herhaald. Het hangt van de omstandigheden af, of dit monster als eerste, of als tweede bloedgroepbepaling beschouwd dient te worden (zie tabel) (niveau 3; D: mening van de auteurs).

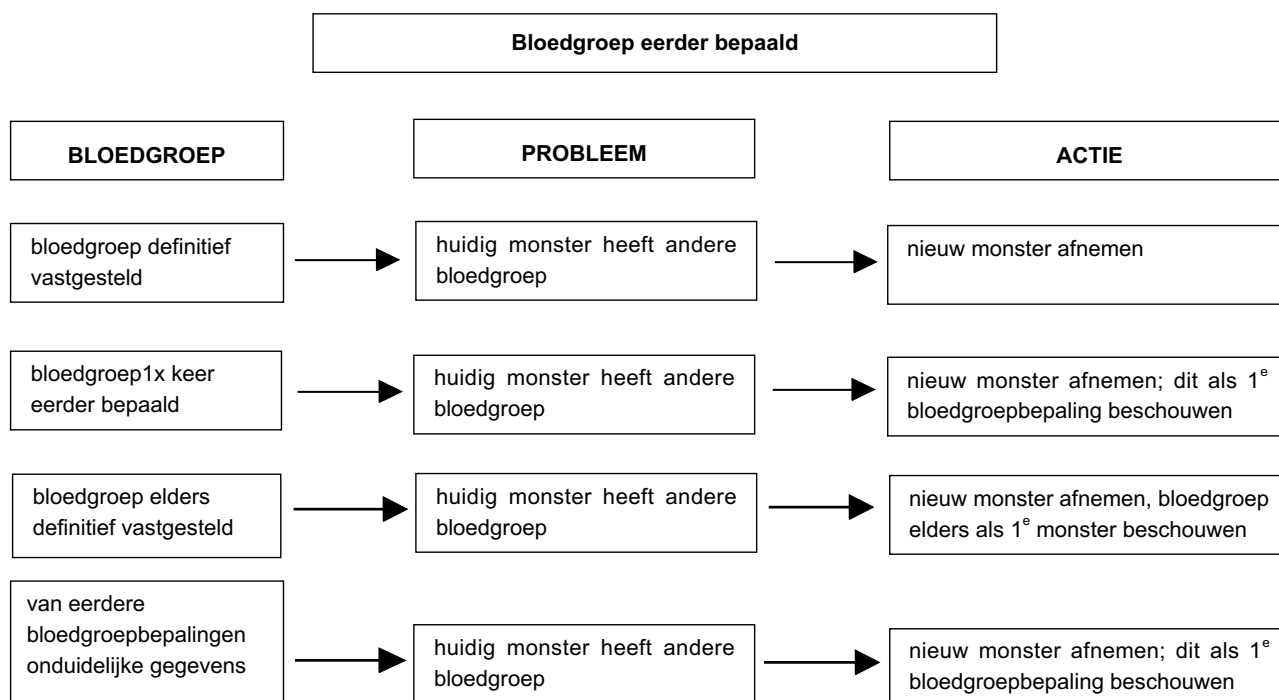
Overige overwegingen

Gezien de frequentie waarmee administratieve fouten een rol spelen bij onder andere transfusie van ABO-incompatibele eenheden, is een nauwkeurige documentatie van de procedures rond het bepalen van de bloedgroep en een strikte naleving van deze procedures essentieel. Hierbij dienen het aantal handmatige administratieve handelingen tot een minimum te worden beperkt.

Aanbeveling: Procedure ABO-bloedgroepdiscrepanties

Literatuur

1. Sazama K. Reports of 355 transfusion-associated deaths: 1976-1985. *Transfusion* 1990; 30:583-90.
2. The ABO and H bloodgroup systems. In: *Textbook of blood banking and transfusion medicine*. Editor: Rudmann S.V. Saunders Company Philadelphia, 1st edition, 1995. 66.
3. Linden JV, Paul B, Dressler KP. A report of 104 transfusion errors in New York State. *Transfusion* 1992; 32:601-6.
4. Shulman IA, Downes KA., Sazama K, Maffei LM. Pre-transfusion compatibility testing for red blood cell administration. *Curr Opin Hematol* 2001; 8: 397-404.
5. Resolving ABO typing discrepancies and other typing problems. In: *Textbook of blood banking and transfusion medicine*. Editor: Rudmann S.V. Saunders Company Philadelphia, 1st edition, 1995.
6. Inspectierapport 'Sanguis sanus sanat'. Uitgave Inspectie voor de Gezondheidszorg 2001; 32.
7. Ibojie J, Urbaniak SJ. Comparing near misses with actual mistransfusion events: a more accurate reflection of transfusion errors. *Br J Haematol* 2000; 108: 458-60.
8. Linden JV, Wagner K., Voytovich AE, Sheehan J. Transfusion errors in New York State: an analysis of 10 years' experience. *Transfusion* 2000; 40:1207-13.
9. Baele PL, De Bruyere M, Deneys V, Dupont E, Flament J, Lambermont M, et al. Bedside transfusion errors. A prospective survey by the Belgium SANGUIS group. *Vox Sang*. 1994;66:117-21.
10. Resolving ABO typing discrepancies and other typing problems. In: *Textbook of blood banking and transfusion medicine*. Editor: Rudmann S.V. Saunders Company Philadelphia, 1st edition, 1995; 356.
11. Adverse effects of blood transfusion. In: *Textbook of blood banking and transfusion medicine*. Editor: Rudmann S.V. Saunders Company Philadelphia, 1st edition, 1995.



2.2 Compatibiliteitsonderzoek bij transfusie van erythrocyten

2.2.1 Antistofscreening

2.2.1.1 Kwaliteitseisen

Wetenschappelijke onderbouwing

Voorafgaand aan elke bloedtransfusie dient het serum/plasma van de ontvanger met behulp van suspensies van geselecteerde testerythrocyten te worden onderzocht op de aanwezigheid van irregulaire erythrocyten-antistoffen. Voor dit antistofonderzoek zijn verschillende technieken beschikbaar, elk met een specifieke gevoeligheid voor bepaalde categorieën antistoffen. Van oudsher wordt in Nederland gewerkt met de indirecte antiglobulinetest (IAT) in buisjes met runder(bovine)-albumine. In de literatuur zijn de meeste technieken vergeleken met de IAT in albumine of in low ionic strength solution (LISS) (1-3).

Antistoffen kunnen met testerythrocyten die een antigeen heterozygoot tot expressie brengen zwakker reageren dan met testerythrocyten met een homozygote expressie van het antigeen. Om klinisch belangrijke antistoffen te kunnen detecteren moeten de testerythrocyten daarom homozygoot zijn voor de volgende klinisch relevante antigenen: C, c, D, E, e, Fy^a, Fy^b, Jk^a, Jk^b, M, S, s.

Ten opzichte van de vorige richtlijn (9) is hier het M-antigeen aan toegevoegd in verband met het mogelijke belang van anti-M-antistoffen in de zwangerschap (4-7). Momenteel loopt er een landelijk Nederlands onderzoek naar het klinisch belang van anti-M in de zwangerschap. Het K-antigeen moet tenminste heterozygoot aanwezig zijn. De aanwezigheid van het C^w- of Kp^a-antigeen op de testerythrocyten is niet verplicht.

Conclusies

- Antistoffen kunnen met testerythrocyten die een antigeen heterozygoot tot expressie brengen zwakker reageren dan met testerythrocyten met een homozygote expressie. Om klinisch belangrijke antistoffen te kunnen detecteren moeten de testerythrocyten daarom homozygoot zijn voor de volgende antigenen: C, c, D, E, e, Fy^a, Fy^b, Jk^a, Jk^b, M, S, s (niveau 4; D) (1-3)
- De volgende antigenen dienen op tenminste één van de testerythrocytensuspensies homozygoot aanwezig te zijn: C, c, D, E, e, Fy^a, Fy^b, Jk^a, Jk^b, M, S, s. Het K-antigeen dient tenminste heterozygoot aanwezig zijn (niveau 4; D) (4, 6-8).

Overige overwegingen

Het verdient aanbeveling om de IAT (volgens de buisjesmethode) in de toekomst te standaardiseren conform de British Committee for Standards in Haematology (BCSH) (8).

Aanbevelingen

1. De antistofscreening moet worden uitgevoerd met een techniek die wat betreft het aantonen van klinisch relevante antistoffen, tenminste even gevoelig

is als de indirecte antiglobulinetest met runder(bovine)-albumine (IAT-albumine).

2. De volgende antigenen dienen op minimaal één van de testerythrocytensuspensies homozygoot aanwezig te zijn: C, c, D, E, e, Fy^a, Fy^b, Jk^a, Jk^b, M, S, s. Het K-antigeen moet ten minste heterozygoot aanwezig zijn.

Literatuur

1. Man AJ de, Overbeeke MA. Evaluation of the polyethylene glycol antiglobulin test for detection of red blood cell antibodies. *Vox Sang.* 1990; 58:207-10.
2. Weisbach V, Ziener A, Zimmermann R, Glaser A, Zingsem J, Eckstein R, Comparison of the performance of four microtube column agglutination systems in the detection of red cell alloantibodies. *Transfusion* 1999; 39: 1045-50.
3. Bromilow IM, Eggington JA, Owen GA, Duguid JK. Red cell antibody screening and identification: a comparison of two column technology methods. *Br J Biomed Sci.* 1993; 50:329-33.
4. Stone B, Marsh WL. Haemolytic disease of the newborn caused by anti-M. *Br J Haematol* 1959; 5:344-7.
5. Freiesleber E, Jensen KG. Haemolytic disease of the newborn caused by anti-M. The value of the direct agglutination test. *Vox Sang.* 1961;6:328-35.
6. Hoffmann JJML, Hutter AP, Lomans AAH, Tielens AGWM, Neonataal bloedgroepantagonisme door anti-M antistoffen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1991;135:805-7.
7. Duguis JK, Bromilow IM, Entwistle GD, Wilkinson R. Haemolytic disease of the newborn due to anti-M. *Vox Sang.* 1995; 68:195-6.
8. BCSH Blood Transfusion Task Force Recommendations for evaluation, validation and implementation of new techniques for blood grouping, antibody screening and cross matching. *Transf Med* 1995;5:145-50.
9. Tweede Herziening Consensus Bloedtransfusiebeleid in Ziekenhuizen (in het bijzonder erythrocyten). CBO, Utrecht 1996.

2.2.1.2 Geldigheidsduur antistofscreening

Wetenschappelijke onderbouwing

Primaire immunisatie komt langzaam op gang. Het kan soms meer dan 3 maanden duren voordat irregulaire erythrocytenantistoffen die geïnduceerd zijn door transfusie of zwangerschap, aantoonbaar worden (1). Dit betekent dat als een patiënt in de afgelopen 3 maanden bloedproducten heeft ontvangen of zwanger is geweest, de antistofscreening moet worden uitgevoerd met een bloedmonster dat zo kort mogelijk voor transfusie is afgenomen. Op grond van gegevens van de literatuur (2) en rekening houdend met de toegenomen gevoeligheid van de testsystemen mag deze periode maximaal 72 uur beslaan. Heeft een patiënt de afgelopen 3 maanden geen zwangerschap of transfusie doorgemaakt, dan is de antistofscreening gedurende de komende 3 maanden geldig. Deze geldigheid vervalt indien de patiënt elders inmiddels getransfundeerd is of intussen zwanger is (geweest). De periode van 3 maanden geldigheid is empirisch vastgesteld en is afhankelijk van de betrouwbaarheid van de verkregen anamnese.

Als voor de patiënt een kruisproef wordt uitgevoerd in de IAT, worden voor de geldigheid van de kruisproef dezelfde termijnen gehanteerd.

Conclusie

- Transfusie of zwangerschap kan tot 3 maanden erna antistofvorming tot gevolg hebben (niveau 3; C) (1, 2).

Aanbevelingen

1. Tot 3 maanden na transfusie of zwangerschap zijn een antistofscreening en kruisproef in de indirecte antiglobulinetest maximaal 72 uur na afname van het monster geldig.
2. Indien zeker is dat er in de afgelopen 3 maanden geen sprake is geweest van transfusie of zwangerschap dan is de antistofscreening de komende drie maanden geldig. Deze geldigheid vervalt indien er inmiddels sprake is van een eventuele volgende bloedtransfusie en/of zwangerschap.

Literatuur

1. Redman M, Regan F, Contreras-M. A prospective study of the incidence of red cell allo-immunisation following transfusion. *Vox Sang.* 1996;71:216-20.
2. Shulman IA, Nelson JM, Nakayama R. When should antibody screening tests be done for recently transfused patients. *Transfusion* 1990;30:39-41.

2.2.2 Compatibiliteitsonderzoek

2.2.2.1 Compatibiliteitsonderzoek volgens de Type & Screen-strategie

Wetenschappelijke onderbouwing

Wordt volgens de Type & Screen (T&S)-strategie gehandeld, dan dienen de volgende testen/onderzoeken plaats te vinden:

- De ABO-bloedgroep en het rhesus-D-antigeen, zowel van de patiënt als van de donor(en).
- Irregulaire erythrocytenantistoffen bij de patiënt met behulp van testerythrocyten.
- Controle van de compatibiliteit van de ABO-bloedgroep van de patiënt en de donor vlak voor de transfusie.

Toepassing van de T&S-strategie impliceert dat er geen volledige kruisproef in de IAT plaatsvindt tussen de erythrocyten van de donor en het serum/plasma van de patiënt. Wel is er een geldig antistofonderzoek waarbij geen antistoffen zijn aangetoond bekend (zie eerder bij antistofonderzoek).

In de literatuur wordt gemeld dat bij uitgifte van 10.899 eenheden rode bloedcellen volgens de T&S-strategie er bij 0,24% sprake was van incompatibiliteit door IgG-antistoffen. Transfusie van deze incompatibele eenheden gaf in een zeer gering aantal patiënten aanleiding tot een klinische transfusiereactie (1-3).

Omdat ABO-incompatibiliteit een directe acute hemolytische transfusiereactie teweeg kan brengen met fatale gevolgen (4) wordt wel de ABO-compatibiliteit tussen donor en patiënt in het ziekenhuis getest. Hierbij wordt de ABO-bloedgroepbepaling van de donor herhaald en de ABO-compatibiliteit met de patiënt bepaald gebruikmakend van een recent, doch niet langer dan 72 uur eerder afgenomen bloedmonster.

Het ziekenhuis is verantwoordelijk voor de compatibiliteit tussen donor en patiënt, waaronder begrepen de uitgifte van compatibele bloedproducten (5), terwijl de bloedbank verantwoordelijk is voor de kwaliteit van de inhoud van het product.

Conclusies

- Bij compatibiliteitsonderzoek volgens de Type & Screen-strategie wordt de ABO-compatibiliteit tussen donor en patiënt getest en dient de antistofscreening geldig en negatief te zijn (zie 2.2.1.2) (niveau 3; C) (1-3).
- Het compatibiliteitsonderzoek moet zo spoedig mogelijk na bloedafname worden verricht. Het afgenomen bloedmonster mag niet ouder zijn dan maximaal 72 uur (niveau 4; D) (4, 5).

Overige overwegingen

Het uitsluitend controleren van de ABO-compatibiliteit met behulp van de computer (elektronische kruisproef) of etiketten is onvoldoende (5).

Aanbevelingen

- Bij het compatibiliteitsonderzoek volgens de Type & Screen-strategie dient de antistofscreening geldig en negatief te zijn.
- Bij compatibiliteitsonderzoek volgens de Type & Screen-strategie wordt de ABO-bloedgroepcompatibiliteit tussen donor en een recent monster (maximaal 72 uur oud) van de patiënt getest door:
 - een korte kruisproef in zout tussen de erythrocyten van de donor en het serum/plasma van de patiënt,
 - of
 - de computer. Hiervoor wordt gebruik gemaakt van ISBT-128 barcodes op de donoreenheden en een ABO-bloedgroepcontrole met testsera op de erythrocyten van de patiënt. Vooraf dient de ABO-bloedgroep van de donoreenheid in het bloedtransfusielaboratorium van het ziekenhuis een keer met testsera te zijn gecontroleerd. Deze controle dient te worden gedocumenteerd in de computer.

Literatuur

1. Heddle NM, O'Hoski P, Singer J, McBride JA, Ali MA, Kelton JG. A prospective study to determine the safety of omitting the antiglobulin crossmatch from pretransfusion testing. *Br J Haematol.* 1992; 81: 579-84.
2. Williamson LM, Lowe S, Love E, Cohen H, Soldan K, McClelland DBL, et al. Serious hazards of transfusion (SHOT) initiative: analysis of the first two annual reports. *BMJ* 1999, 319: 16-9.
3. Shulman IA. The risk of an overt hemolytic transfusion reaction following the use of an immediate spin crossmatch. *Arch Pathol Lab Med* 1990; 114: 412-4.
4. Issitt PD. *Applied Blood Group Serology*, 5th edition, 2002.
5. Inspectierapport 'Sanguis sanus sanat', Inspectie voor de Gezondheidszorg, 2001.

2.2.2.2 Patiënten voor wie een kruisproef in de indirecte antiglobulinetest noodzakelijk is

Wetenschappelijke onderbouwing

Voor een aantal categorieën patiënten is het uitvoeren van een kruisproef in de IAT noodzakelijk (1).

Bij neonaten tot en met 3 maanden kunnen passief verkregen antistoffen, afkomstig van de moeder, tegen een laagfrequent antigeen aanwezig zijn die niet worden gedetecteerd met de testerytrocyten. Deze antistoffen worden wel aangetoond in een kruisproef in de IAT tussen de erytrocyten van de donor en bij voorkeur het serum/plasma van de moeder. Na de eerste transfusie is er ook plasma van de donor in de circulatie van het kind. Het donorplasma kan ook antistoffen bevatten tegen een laagfrequent antigeen. Dit betekent dat bij volgende transfusies de kruisproef verricht moet worden met zowel het serum/plasma van de moeder als dat van het kind.

Antistoffen tegen private antigenen komen vooral voor bij patiënten die al IgG-allo- en/of -autoantistoffen in de circulatie hebben. Ook voor deze groep patiënten geldt dat deze antistoffen opgespoord moeten worden in een kruisproef in de IAT tussen de erytrocyten van de donor en het serum/plasma van de patiënt.

Patiënten die in de afgelopen 3 maanden een transplantatie van een gevasculariseerd orgaan (hier vallen bijvoorbeeld niet onder: huid, cornea en bot) hebben ondergaan kunnen onverwachte anti-A of anti-B antistoffen afkomstig van circulerende donorlymfocyten in de circulatie hebben, die uitsluitend bij het uitvoeren van kruisproeven in de IAT worden gedetecteerd. Een dergelijke situatie, waarbij onverwachte anti-A- of anti-B-antistoffen optreden kan langer blijven bestaan en na langere tijd opnieuw optreden bij patiënten die een ABO-incompatibele beenmergtransplantatie hebben ondergaan. Voor deze patiënten zal dus altijd een kruisproef in de IAT moeten worden verricht. In geval een kruisproef moet worden verricht dient de IAT minimaal de gevoeligheid te hebben van een IAT in runder(bovine)-albumine.

Conclusies

- Voor neonaten is het noodzakelijk dat de compatibiliteit van een erythrocyteenheid gecontroleerd wordt met een kruisproef in de indirecte antiglobulinetest tussen de erytrocyten van de donor en bij voorkeur het serum/plasma van de moeder en na transfusie ook met serum/plasma van het kind (niveau 4; D) (1).
- Voor patiënten bekend met klinisch belangrijke allo- of autoantistoffen is het noodzakelijk dat de compatibiliteit van een erythrocyteenheid gecontroleerd wordt met een kruisproef in de indirecte antiglobulinetest tussen de erytrocyten van de donor en het serum/plasma van de patiënt (niveau 4; D) (1).
- Voor patiënten die een allogene beenmergtransplantatie hebben ondergaan is het noodzakelijk dat de compatibiliteit van een erythrocyteenheid gecontroleerd wordt met een kruisproef in de indirecte antiglobulinetest tussen de erytrocyten van de donor en het serum/plasma van de patiënt (niveau 4; D) (1).

Aanbevelingen

1. Patiënten die niet in aanmerking komen voor de Type & Screen-strategie en voor wie een kruisproef in de indirecte antiglobulinetest moet worden verricht, zijn:
 - Ontvangers van intra-uteriene transfusies
 - Neonaten tot en met de leeftijd 3 maanden (kruisproef uitvoeren met in ieder geval serum van de moeder en na transfusie ook met serum van het kind)
 - Patiënten met autoantistoffen of bekend met klinisch belangrijke irregulaire erythrocytenantistoffen
 - Ontvangers van transplantaten van gevasculariseerde organen tot 3 maanden na transplantatie
 - Patiënten die allogene beenmergtransplantatie hebben ondergaan
2. Transplantatie van gevasculariseerde organen dient op het aanvraag formulier te worden vermeld.

Literatuur

1. BCSH Blood Transfusion Task Force Guidelines for pre-transfusion compatibility procedures in blood transfusion laboratories. *Transf Med* 1996;6:273-83.

2.2.3 Antistofonderzoek

Wetenschappelijke onderbouwing

Wanneer de antistofscreening of de kruisproef positief is bevonden moet de oorzaak hiervan worden opgespoord. Een bloedtransfusie met een eenheid bloed die positief is voor het antigeen waartegen de antistoffen zijn gericht, kan een (uitgestelde) hemolytische transfusiereactie geven. Patiënten met klinisch belangrijke erythrocyten-alloantistoffen dienen derhalve uitsluitend bloed toegediend te krijgen dat negatief is voor het betreffende bloedgroepantigeen. Daarom moeten indien sprake is van irregulaire erythrocytenantistoffen de antistoffen worden geïdentificeerd.

Om een antistof te kunnen identificeren moet de antistof met tenminste twee antigeenpositieve testerytrocyten reageren. Indien sprake is van irregulaire erythrocytenantistoffen moeten bovendien de erytrocyten van de patiënt worden gecontroleerd op het ontbreken van het antigeen waartegen de antistoffen zijn gericht. Onderliggende antistoffen moeten worden uitgesloten; antistoffen tegen de C-, c-, D-, E-, e-, Fy^a-, Fy^b-, Jk^a-, Jk^b-, M-, S-, s antigenen met homozygote testerytrocyten; antistoffen tegen het K-antigeen met heterozygote testerytrocyten. Wanneer een anti-D-antistof aanwezig is, mag de eventuele aanwezigheid van anti-C- en anti-E-antistoffen heterozygoot worden uitgesloten. Patiënten met irregulaire erythrocytenantistoffen hebben bewezen een goede immunrespons te hebben; daarom moet men bij elke volgende transfusiereeks bedacht zijn op de aanwezigheid van onderliggende antistoffen en dienen deze antistoffen in ieder geval elke 72 uur met testerytrocyten te worden uitgesloten (1).

Omdat antistoffen tegen erytrocyten in de loop der tijd in concentratie kunnen afnemen en dan niet meer

aantoonbaar zijn, is het van belang dat de gegevens betreffende klinisch belangrijke erythrocytenantistoffen goed worden geregistreerd (2). De mogelijkheid tot opslag van de gegevens in een landelijke database die voor de transfusielaboratoria 24 uur per dag te raadplegen is, wordt op dit moment onderzocht.

Conclusies

- Bij antistofonderzoek is het belangrijk dat de specificiteit van de antistof eenduidig wordt vastgesteld en dat het voorkomen van andere antistoffen eenduidig wordt uitgesloten (niveau 4; D) (3).
- Bij patiënten die bekend zijn met irregulaire erythrocytenantistoffen moet men voor elke volgende transfusiereeks bedacht zijn op het voorkomen van onderliggende antistoffen en dienen deze antistoffen in ieder geval elke 72 uur met testerythrocyten te worden uitgesloten (niveau 4; D) (1, 3).
- Bij patiënten met warmte of koude autoantistoffen moet vóór transfusie het voorkomen van onderliggende irregulaire erythrocyten-alloantistoffen zo goed mogelijk worden uitgesloten (niveau 4; D) (3).
- De aanwezigheid van klinisch belangrijke irregulaire erythrocyten-alloantistoffen moet goed worden geregistreerd (niveau 3; C) (2).

Aanbevelingen

1. Om een antistof te kunnen identificeren moet de antistof met tenminste twee antigeenpositieve testerythrocyten reageren. Indien er sprake is van irregulaire erythrocytenantistoffen moeten de erythrocyten van de patiënt worden gecontroleerd op het ontbreken van het antigeen waartegen de antistoffen zijn gericht. Onderliggende antistoffen moeten worden uitgesloten; antistoffen tegen de C-, c-, D-, E-, e-, Fy^a-, Fy^b-, Jk^a-, Jk^b-, M-, S-, s-antigenen met homozygote testerythrocyten; antistoffen tegen het K-antigeen met heterozygote testerythrocyten.
2. Bij patiënten die bekend zijn met irregulaire erythrocytenantistoffen moet voor elke volgende transfusie het voorkomen van onderliggende antistoffen met testerythrocyten die homozygoot zijn voor de antigenen C, c, D, E, e, Fy^a, Fy^b, Jk^a, Jk^b, M, S, s en heterozygoot zijn voor het K-antigeen, worden uitgesloten. Wanneer een anti-D-antistof aanwezig is, mag de eventuele aanwezigheid van anti-C- en anti-E-antistoffen heterozygoot worden uitgesloten.
3. Bij patiënten met warmte of koude autoantistoffen dient vóór elke transfusie het voorkomen van onderliggende irregulaire erythrocytenantistoffen indien mogelijk te worden uitgesloten.
4. De geldigheidsduur van het resultaat van de antistofscreening in de eerste 3 maanden na transfusie of zwangerschap is maximaal 72 uur na afname van het monster.
5. De aanwezigheid van klinisch belangrijke irregulaire erythrocytenantistoffen (zie tabel 4.3. in hoofdstuk 4.1.3) dient goed geregistreerd te worden:
 - in het archief van het bloedtransfusielaboratorium,
 - in een schriftelijke mededeling van dit bloedtransfusielaboratorium aan de behandelend arts voor registratie in het medisch dossier,

- op een transfusiekaart die aan de patiënt wordt verstrekt met een voor leken begrijpelijke uitleg,
- in een regionaal of landelijk bestand van irregulaire transfusiegerelateerde antistoffen.

Literatuur

1. Fluit CR, Kunst VA, Drenthe-Schonk AM. Incidence of red cell antibodies after multiple blood transfusions. *Transfusion* 1990; 30: 532-5.
2. Schonewille H, Haak HL, van Zijl AM. RBC antibody persistence. *Transfusion* 2000; 40: 1127-31.
3. BCSH Blood Transfusion Task Force Guidelines for pre-transfusion compatibility procedures in blood transfusion laboratories. *Transf Med* 1996; 6: 273-83.

2.2.4 Het gebruik van serum of plasma bij antistofscreening en kruisproeven.

Wetenschappelijke onderbouwing

Bij screening op de aanwezigheid van erythrocytenantistoffen moeten klinisch belangrijke antistoffen (IgG-antistoffen en bij 37 °C reactieve IgM-antistoffen) worden aangetoond, terwijl aspecifiek positieve reacties moeten worden vermeden. Sommige zwakke antistoffen gericht tegen antigenen in het Kidd-systeem (1) zijn alleen aantoonbaar omdat ze complement binden. Dit betekent dat er voldoende complement in het testmateriaal aanwezig moet zijn om deze antistoffen aan te kunnen tonen. In het algemeen bevat alleen (vers) serum voldoende complement. EDTA-plasma bevat geen complement, heparineplasma bevat bijna geen complement en in citraatplasma zijn door de toevoeging van vloeibaar citraat de eventueel aanwezige antistoffen verdund. Het hangt van de gevoeligheid van de gebruikte techniek af welk materiaal voor de antistofscreening mag worden gebruikt.

Door de invoer van geautomatiseerde testmethoden is de werkdrukbelasting sterk gedaald en is het tevens mogelijk om een positieve monsteridentificatie gedurende het gehele analyse proces te behouden. Hierdoor is het aantal foutieve bepalingen afgenomen (2, 3).

Conclusies

- Complementbindende alloantistoffen (met name Kidd-antistoffen) zijn klinisch zeer belangrijk, omdat ze een hemolytische reactie kunnen veroorzaken (1) (niveau 3; C) (1, 4).
- De methode én techniek om de aanwezigheid van erythrocytenantistoffen aan te tonen moet een voldoende hoge sensitiviteit hebben om Kidd-antistoffen aan te tonen. Hiermee kan een (uitgestelde) hemolytische transfusiereactie na transfusie voorkomen worden (niveau 3; C) (1, 5-8).

Overige overwegingen

Het is aangetoond dat in de polyethyleenglycol-(PEG)-antiglobulinetest zelfs zeer zwakke anti-Jk-(Kidd)-antistoffen zeer goed aantoonbaar zijn. De PEG-antiglobulinetest moet worden uitgevoerd met anti-IgG-globulinereagens omdat polyspecifiek anti-humaan globulinereagens (dat anti-complement bevat) niet-specifieke reacties veroorzaakt (4).

De kolom- en solidphasemethoden zijn redelijk gevoelig voor het aantonen van zwakke antistoffen. Omdat veel laboratoria deze methoden in een geautomatiseerde setting gebruiken kunnen alleen ontstolde bloedbuizen (dus plasma) voor de bepalingen gebruikt worden.

De boviene-albumine-IAT en de zout-IAT zijn niet gevoelig genoeg om zwakke Kidd-antistoffen aan te tonen, indien geen van gebruik gemaakt wordt van het vermogen van deze antistoffen om complement te activeren.

De gevoeligheid van de verschillende technieken kan als volgt beschreven worden:

Techniek	Gevoeligheid
Zout-IAT in buisjes	minst gevoelig
Boviene-albumine-IAT in buisjes	gevoelig
LISS-kolomtest	meest gevoelig (5, 6, 8)
LISS solid phase	meest gevoelig
PEG-IAT in buisjes	meest gevoelig (7)

Aanbevelingen

Voor de hieronder beschreven technieken dienen de volgende materialen gebruikt te worden:

1. Zout-IAT: alleen serum
2. Boviene-albumine-IAT: alleen serum
3. LISS (o.a. kolom, solid phase): serum, heparine- of EDTA-plasma
4. PEG-IAT: serum, heparine- of EDTA-plasma

In verband met verdunning wordt aangeraden geen citraatplasma te gebruiken. Alleen in geval van ernstige nastolling kan overwogen worden heparine- of citraatplasma te gebruiken. Vanwege de anti-complementaire eigenschappen van heparine en EDTA is het zinloos een plasmamonster te gebruiken om serum te maken.

Literatuur

1. Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M. Blood Transfusion in clinical Medicine, 10th edition. 1997; 325-6.
2. Sinor LT et al, Clinical trial results of an automated blood bank instrument, Transfusion 1996; 36: no 9-S Abstract paper AABB meeting 1996 Abstract S 86
3. Taylor L et al, Evaluation of an automated blood bank instrument, Transfusion 1998; 38: no 10-S Abstract paper AABB meeting 1998 Abstract S 54
4. Nance SJ, Garratty G. A new Potentiator of Red Blood Cell Antigen-Antibody Reactions. Am J Clin Pathol. 1987; 87: 633-5.
5. Bromilow IM; Eggington JA; Owen GA; Duguid JK. Red cell antibody screening and identification: a comparison of two column technology methods. Br J Biomed Sci. 1993; 50: 329-33.
6. Hazenberg CAM, Mulder M, Beele JM. Erythrocyte antibody screening in solid phase: A comparison of two solid phase microplate assays with the Indirect Antiglobulin Test in Polyethylene Glycol for the detection of irregular Erythrocyte Antibody. Vox Sang. 1990; 59: 96-100.
7. Man AJ de; Overbeek MA. Evaluation of the polyethylene glycol antiglobulin test for detection of red blood cell antibodies. Vox Sang. 1990; 58: 207-10.
8. BCSH. Blood Transfusion Task Force Recommendations for evaluation, validation and implementation of new techniques for blood grouping, antibody screening and cross matching. Transf Med 1995; 5:145-50.

3. Gegevens van derden

Wetenschappelijke onderbouwing

In deze richtlijn wordt gesteld dat het bloedtransfusielaboratorium verantwoordelijk is voor het uitgeven van compatibele bloedproducten (2.2.2.1).

In dat kader:

- mag het bloedtransfusielaboratorium er niet van uitgaan dat het etiket op het bloedproduct de juiste bloedgroep aangeeft,
- moet de bloedgroep van de patiënt uit twee onafhankelijk van elkaar afgenomen bloedmonsters zijn bepaald (2.1),
- en moet rekening worden gehouden met bekende klinisch belangrijke erythrocyten-alloantistoffen (2.2.3).

Om aan deze eisen te voldoen registreert ieder bloedtransfusielaboratorium nauwgezet of van de betreffende patiënt de bloedgroep is bepaald (en eenduidig vastgesteld), welke bloedtransfusies deze heeft ontvangen en welke irregulaire antistoffen eventueel zijn gevonden. Voorafgaand aan elke transfusie wordt dit ziekenhuis-gerelateerde bestand geraadpleegd. Verwacht mag worden dat de patiëntenmobiliteit zal stijgen onder meer omdat zorgverzekeraars specialisatie van ziekenhuizen stimuleren en de patiënt zelf bewust het ziekenhuis kiest.

Conclusie

- Het ziekenhuisarchief is niet meer toereikend om aan de eisen van de richtlijn te voldoen (niveau 4; D: mening van de auteurs).

Overige overwegingen

In de praktijk zijn drie situaties te onderscheiden waarin gegevens van anderen van belang zijn:

- Bloedgroep van patient elders bepaald.
Vooral in de acute verloskunde komt het voor dat de bloedgroep van de patiënt die met spoed naar de verloskamer of OK gaat (nog) niet bekend is en er toch zeer dringend bloed nodig is. De kans is echter groot dat de bloedgroep al tenminste éénmaal (elders) bepaald is tijdens een van de reguliere zwangerschapsonderzoeken.
- Patiënt elders bekend met irregulaire erythrocyten-alloantistoffen.
- Transfusie bij pasgeborene die elders intra-uterien is getransfundeerd.

Intra-uteriene transfusies worden gegeven bij ernstig bloedgroepantagonisme tussen moeder en kind, meestal gevolgd door een of meerdere transfusies na de geboorte. Vanwege plaatsgebrek en service naar moeder en kind wordt de patiënt vervolgens in een plaatselijk ziekenhuis gecontroleerd; in de praktijk blijken vaak duidelijke richtlijnen aan de behandelend arts, laat staan aan het bloedtransfusielaboratorium, te ontbreken.

Irregulaire antistoffen die in het kader van de prenatale screening zijn gevonden, worden in Nederland op twee plaatsen (CLB en BIBO) geregistreerd. Indien na een bevalling met spoed bloed of een wisseltransfusie nodig is, kan bij het ziekenhuis zelf of bij

het CLB of BIBO opgevraagd worden of en met welke antistoffen de moeder bekend is. In Nederland worden thans alleen in het academisch ziekenhuis in Leiden (LUMC) intra-uteriene transfusies verricht. In het bloedtransfusielaboratorium van het LUMC zijn de bloedgroepserologische gegevens ten tijde van de laatste intra-uteriene transfusie bekend.

Aanbevelingen

1. Een door derden bepaalde ABO-/rhesus-D-bloedgroep mag bijvoorbeeld in spoedeisende situaties als een eenmalig onafhankelijk bepaalde bloedgroep worden beschouwd wanneer het bloedtransfusielaboratorium beschikt over (een kopie van) een officieel (lees geautoriseerd) rapport met de correcte identificatiegegevens. Er moet in het ziekenhuis een procedure zijn om het resultaat van door derden bepaalde ABO-/rhesus-D-bloedgroepen als zodanig met bronvermelding vast te leggen.
2. Indien mondeling aangegeven wordt dat patiënt bekend is met elders aangetoonde irregulaire erythrocytenantistoffen, dient hieromtrent informatie te worden ingewonnen.
3. Er moet in het ziekenhuis een procedure zijn om het resultaat van door derden bepaalde irregulaire erythrocytenantistoffen als zodanig met bronvermelding vast te leggen.
4. Bij een intra-uteriene transfusie en/of (wissel-)transfusie bij een pasgeborene dient het bloedtransfusielaboratorium zonodig na te gaan of van de moeder gegevens bekend zijn bij het BIBO of het CLB.

4. Uitgeven van bloedproducten

4.1 Uitgeven van erythrocytenconcentraat

4.1.1 Procedure uitgeven erythrocytenconcentraat

Wetenschappelijke onderbouwing

De oorzaak van de meeste hemolytische transfusie-reacties met dodelijke afloop berust op (administra-

tieve) fouten (1, 2) waardoor aan patiënten erythrocyten met de verkeerde ABO-bloedgroep worden toegediend (2). Een deel van de fouten (6-20%) (3, 4) wordt gemaakt bij het selecteren van bloedproducten uit de voorraad en bij de overdracht van deze producten van het bloedtransfusielaboratorium aan de afdeling (4).

Conclusies

- De toediening van incompatibel donorbloed wordt deels veroorzaakt door administratieve fouten en/of verwisselingen tijdens de overdracht van bloedtransfusielaboratorium naar de afdeling (niveau 3; C) (1-3).
- De belangrijkste oorzaak van transfusiereacties met dodelijke afloop, is ABO-incompatibiliteit tussen donor en ontvanger (niveau 3; C) (3).

Overige overwegingen

Door het uitgeven van compatibel verklaarde bloedproducten aan de afdeling vindt overdracht van de verantwoordelijkheid plaats van het bloedtransfusielaboratorium aan de afdeling.

De toediening van bloedproducten dient binnen wettelijke kaders volgens een sluitend administratief systeem geregistreerd te worden.

Aanbevelingen

1. De procedure van overdracht van bloedproducten naar de afdeling dient schriftelijk vastgelegd te zijn.
2. In deze procedure dienen controles te worden uitgevoerd om mogelijke administratieve verwisselingen te voorkomen. Een voorbeeld van dergelijke controles is beschreven in tabel 4.1.
3. Door het bloedtransfusielaboratorium wordt in principe één eenheid per patiënt per keer uitgegeven aan een afdeling. Uitzonderingen kunnen zijn afdelingen waar een gevalideerd bewaarsysteem aanwezig is.
4. Eenheden die langer dan één uur voorafgaand aan transfusie buiten een gevalideerd bloedbewaarsysteem zijn geweest, mogen niet meer gebruikt worden voor transfusie.

Tabel 4.1

Advies	Doelstelling
De medewerker van het bloedtransfusielaboratorium vergelijkt (geboorte)naam, geboortedatum en identificatienummer van de patiënt met de gegevens op het kruisformulier en/of met het label aan het bloedproduct, bij voorkeur elektronisch door vergelijken van de barcodes	Opsporen van fouten bij identificatie van de patiënt
De medewerker van het bloedtransfusielaboratorium vergelijkt het bloedproductnummer op de eenheid met het nummer op het kruisformulier en/of label, bij voorkeur elektronisch door vergelijken van barcodes	Opsporen labelverwisseling
De medewerker van het bloedtransfusielaboratorium controleert voor overdracht aan de verpleegafdeling het bloedproduct op de volgende kenmerken: - Gevraagd product - Vervaldatum (elektronisch) - Visuele inspectie op stolsel en lekkage	Uitgeven van het juiste bloedproduct
De bloedtransfusielaboratorium medewerker parafeert voor bovenstaande controles voor uitgifte en een daartoe bevoegd persoon van de afdeling parafeert voor ontvangst	Traceerbaarheid bij overdracht verantwoordelijkheid

- Het bloedtransfusielaboratorium dient met elk bloedproduct een begeleidingsformulier mee te sturen naar de afdeling.
- Er dient een sluitende registratie plaats te vinden waaruit blijkt welk bloedproduct aan welke patiënt op welk tijdstip daadwerkelijk is toegediend. Het ingevulde begeleidingsformulier dient aan het bloedtransfusielaboratorium te worden geretourneerd.

Literatuur

- McClelland DBL, Phillips, P. Errors in bloodtransfusion in Britain: Survey of hospital haematology departments. *BMJ* 1994; 308:1205-6.
- Sazama K. Reports of 355 transfusion associated death 1976-1985. *Transfusion* 1990;30:583-90.
- Linden JV, Paul B, Dressler KP. A report of 104 transfusion errors in New York State. *Transfusion* 1992; 32:601-6.
- Williamson LM, Lowe S, Love EM, Cohen H, Soldau K, McClelland DBL, et al. Serious Hazards of Bloodtransfusion (SHOT) initiative analyses of the first two annual reports. *BMJ* 1999; 319:16-9.

4.1.2 Selectie ABO-/rhesus-D-compatibele eenheden

Wetenschappelijke onderbouwing

Bij een ABO-/rhesus-D-identieke bloedtransfusie heeft het donorbloed dezelfde ABO-/rhesus-D-bloedgroep als de ontvanger. Bij een ABO-/rhesus-D-compatibele bloedtransfusie dragen de donorerytrocyten geen A- of B-antigenen waartegen de ontvanger antistoffen heeft en dient het D-antigeen afwezig te zijn wanneer de ontvanger D-negatief is. Bij een D-positieve ontvanger kan zowel D-positief als D-negatief donorbloed getransfundeerd worden.

Hieruit volgt dat een bloedgroep-O/rhesus-D-negatief erytrocytenconcentraat compatibel is voor alle ontvangers. Wanneer de bloedgroep van de patiënt nog niet bekend is, zal daarom uit veiligheidsoverwegingen bloedgroep-O/rhesus-D-negatief bloed worden gegeven.

Ongeveer 7% van de donoren (en ontvangers) is bloedgroep-O/rhesus-D-negatief. In de praktijk blijkt echter dat een veel hoger percentage bloedgroep-O/rhesus-D-negatieve eenheden wordt verbruikt. Hierdoor wordt de donorpopulatie met deze specifieke bloedgroep extra belast en dreigt een tekort aan erytrocytenconcentraten van dit type te ontstaan.

Conclusie

De donorpopulatie met bloedgroep-O/rhesus-D-negatief is extra belast. Er dreigt een tekort aan erytrocytenconcentraten van dit type te ontstaan (niveau 4; D: praktijkervaring Sanquin-bloedvoorziening).

Overwegingen

Bij mannelijke rhesus-D-negatieve patiënten is de kans op de aanwezigheid van anti-D-antistoffen kleiner dan bij vrouwelijke rhesus-D-negatieve patiënten, die door zwangerschap geïmmuniseerd kunnen zijn.

Bij rhesus-D-negatieve mannen is het klinisch belang van de ontwikkeling van anti-D-antistoffen kleiner dan bij rhesus-D-negatieve vrouwen < 45 jaar. Bij rhesus-D-negatieve vrouwen in de vruchtbare leeftijd, kan de aanwezigheid van anti-D-antistoffen behalve complicaties veroorzaken voor de foetus tijdens de zwangerschap, ook voor de pasgeborene gevolgen hebben.

De kans op een fout bij de bloedgroepbepaling is circa 0,14% en in spoedsituaties is dit risico wellicht nog hoger (zie ook 2.1.3). In tegenstelling tot D-incompatibiliteit heeft een ABO-incompatibele transfusie vrijwel altijd ernstige gevolgen voor de patiënt. Indien de bloedgroep slechts één keer bepaald is, is het dus noodzakelijk voor vrouwen bloedgroep-O/rhesus-D-negatieve eenheden te selecteren. Voor mannen met een negatieve antistofscreening kan worden overwogen in deze situatie bloedgroep-O/rhesus-D-identieke eenheden te selecteren.

Aanbevelingen

- Patiënten dienen bij voorkeur getransfundeerd te worden met ABO- en rhesus-D-identieke erytrocyten.
- Maatregelen zijn noodzakelijk om het gebruik van bloedgroep-O/rhesus-D-negatieve erytrocyten te verminderen.
- In geval van een spoed-bloedaanvraag kan gewerkt worden volgens de procedures in tabel 4.2.

Literatuur

- Gegevens bloedafname 2000 en 2001 Sanquin bloedvoorziening. Als bloedbanken met tekorten geconfronteerd worden betreft het bijna altijd een tekort aan O/rh-D-neg.

Tabel 4.2. Spoed-bloedaanvraag

Situatie	Man*	Vrouw
Bloedgroep onbekend	Selecteer bloedgroep-O/rhesus-D-negatieve erytrocyten	Selecteer uitsluitend bloedgroep-O/rhesus-D-negatieve erytrocyten
Bloedgroep 1x bekend	Selecteer bloedgroep-O/rhesus-D-identieke erytrocyten	Selecteer uitsluitend bloedgroep-O/rhesus-D-negatieve erytrocyten
Bloedgroep 2x bekend; geen discrepanties (zie ook § 2.1.1)	Selecteer bloedgroep-ABO- en rhesus-D-identieke (of compatibele) erytrocyten	Selecteer bloedgroep-ABO- en rhesus-D-identieke (of compatibele) erytrocyten

* Bij massale bloedingen kunnen voor mannen van wie de bloedgroep onbekend is eventueel ook bloedgroep-O/rhesus-D-positieve erytrocyten worden geselecteerd. Bij vrouwen, van wie de bloedgroep onbekend of slechts eenmaal bekend is, dienen uitsluitend O/rhesus-D-negatieve erytrocyten te worden geselecteerd.

4.1.3 Selectie bloedproducten voor patiënten met irregulaire erytrocytenantistoffen

Wetenschappelijke onderbouwing

Klinisch belangrijke erytrocytenantistoffen (zie tabel 4.3) zijn erytrocytenantistoffen waarvan in de literatuur beschreven is dat ze hemolytische transfusiereacties kunnen veroorzaken (1, 2). Voor patiënten die bekend zijn met klinisch belangrijke erytrocytenantistoffen, dient uitsluitend bloed geselecteerd te worden waarbij het betreffende antigeen ontbreekt (3). In noodsituaties is deze selectie echter niet altijd mogelijk. Indien met het transfunderen niet gewacht kan worden op het resultaat van de antistofidentificatie of de selectie van getypeerde eenheden, moet het risico voor transfusiereacties door behandelend arts en bloedtransfusiespecialist worden afgewogen. IgG-antistoffen zijn zelden dodelijk met uitzondering van complementbindende antistoffen (bijv. Vel, Tj^a en Kidd) (4). Voor patiënten met klinisch onbelangrijke erytrocytenantistoffen kan volstaan worden met een kruisproef (5), uitgevoerd in de IAT waarbij deze negatief dient te zijn.

Conclusie

- Klinisch belangrijke erytrocytenantistoffen zijn antistoffen waarvan in de literatuur beschreven is dat ze hemolytische transfusiereacties kunnen veroorzaken (zie tabel 4.3) (1) (niveau 1; C) (1, 5).

Aanbevelingen

1. Voor patiënten die bekend zijn met klinisch belangrijke erytrocytenantistoffen, dient uitsluitend bloed geselecteerd te worden waarbij het betreffende antigeen ontbreekt.
2. Voor patiënten met klinisch onbelangrijke erytrocytenantistoffen kan volstaan worden met een negatieve kruisproef (5) uitgevoerd in de indirecte agglutinatietest, waarbij deze negatief dient te zijn.
3. De behandelend arts moet bij patiënten die bekend zijn met erytrocytenantistoffen, het risico van

transfusiereacties ten gevolge van niet geselecteerde eenheden afwegen tegen het risico van wachten met bloedtransfusie totdat compatibele eenheden zijn gevonden.

4. Patiënten die eerder een antistof gevormd hebben zullen in den regel sneller een tweede antistof vormen (3) tegen een lichaamsvreemd antigeen. Daarom dient bij het compatibiliteitsonderzoek altijd een volledige kruisproef (inclusief indirecte antiglobulinefase) uitgevoerd te worden.

Literatuur

1. Issitt PD. Applied Blood Group Serology, 5th edition 2000.
2. Reid Marion E, Lomas C., The blood group antigen Factsbook.
3. Fluit CR, Kunst VA, Drenthe-Schonk AM, Incidence of red cell antibodies after multiple blood transfusion. Transfusion 1990; 30: 532-5.
4. Mollison PL, Engelfriet CP and Contreras M. Blood Transfusion in clinical Medicine 10th edition 1997; 325-6, 365.
5. BCSH Blood Transfusion Task Force Guidelines for pre-transfusion compatibility procedures in blood transfusions laboratories. Transf Med 1996; 6: 273-83.

4.1.4 Selectie cEK-compatibele erytrocyten

Wetenschappelijke onderbouwing

Het gebruik van cEK-compatibel bloed voor meisjes en vrouwen jonger dan 45 jaar heeft betrekking op het voorkomen van antistofvorming en daarmee hemolytische ziekte van de pasgeborene. Naast rhesus-D-antistoffen kunnen ook andere irregulaire antistoffen hiervoor verantwoordelijk zijn. De meest voorkomende non-D-antistoffen, verantwoordelijk voor de hemolytische ziekte van de pasgeborene, zijn anti-K en in mindere mate anti-c en anti-E.

Conclusie

- De meest voorkomende non-rhesus-D-antistoffen, verantwoordelijk voor de hemolytische ziekte van de pasgeborene, zijn anti-K en in mindere mate anti-c en anti-E (niveau 4; D) (1-8).

Tabel 4.3 Klinisch belangrijke antistoffen (5)

Specificiteit	Klinisch belangrijk	Selectie eenheid
Rhesus-antistoffen (reactief in IAT)	Ja	Antigeen negatief
Kell-antistoffen	Ja	Antigeen negatief
Duffy-antistoffen	Ja	Antigeen negatief
Kidd-antistoffen	Ja	Antigeen negatief
Anti-S, -s	Ja	Antigeen negatief
Anti-A ₁ , -P ₁ , -N	Zelden	IAT-kruisproef negatief
Anti-M	Zelden	IAT-kruisproef negatief
Anti-M reactief bij 37 °C	Soms	Antigeen negatief
Anti-Le ^a , anti-Le ^{a+b}	Zelden	IAT-kruisproef negatief
Anti-L ^{eb}	Nee	IAT-kruisproef negatief
HTLA-antistoffen (hoge titer lage aviditeit)	Onwaarschijnlijk	Advies referentielaboratorium
Antistoffengericht tegen antigenen met een lage of hoge frequentie	Afhankelijk van de specificiteit	Advies referentielaboratorium

Overwegingen

In de kaukasische populatie is 91% negatief en 9% positief voor het K-antigeen.

Het overgrote deel van het Nederlandse donorbestand is getypeerd voor het rhesusfenotype (C, c, D, E en e) en het K-type (K-negatief of K-positief).

Aanbevelingen

1. Om het aantal gevallen van hemolytische ziekte bij de pasgeborene ten gevolge van anti-K zo veel mogelijk te reduceren, dienen alle vrouwen jonger dan 45 jaar getransfundeerd te worden met K-negatieve eenheden. Het is niet noodzakelijk deze vrouwen eerst te typeren voor het K-antigeen.
2. Onderzocht dient te worden of door transfusie van uitsluitend c- en E-compatibele eenheden de incidentie van de hemolytische ziekte van de pasgeborene ten gevolge van anti-c en anti-E significant vermindert.
3. Voor potentieel transfusie-afhankelijke thalassemien en sikkelcelpatiënten wordt voor een juiste productkeuze verwezen naar de onderstaande aanbeveling (4.1.5) en naar deel III Indicaties en productkeuze, hoofdstuk 3.2 afbraakstoornissen.

Literatuur

1. Castel A, Dijk BA van, Boom FMLG van, Brand A, Engelfriet CP, Overbeeke MAM, et al. Preventie van immunisatie door c, E en K: achtergronden en gefaseerde implementatie. *Ned. Tijdschr Klin Chemie* 1996;21:3-7.
2. Queenan JT, Smith BD, Haber JM, Jeffrey J, Gadow HC. Irregular antibodies in the obstetric patient. *Obstet Gynecol.* 1969; 34:767-71.
3. Astrup J, Kornstad L. Presence of anti-c in the serum of 42 women giving birth to c positive babies: serological and clinical findings. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1977; 56: 185-8.
4. Bowel PJ, Brown SE, Dike AE, Inskop MJ. The significance of anti-c allomunization in pregnancy. *Br J Obst Gynec* 1986; 93: 1044-8.
5. Hardy J, Napier JAF. Red cell antibodies detected in antenatal tests on rhesus positive women in south and mid Wales, 1948-1978. *Br J Obs Gynaec* 1981; 88: 91-100.
6. Dijk B van. Irregulair bloedgroepantagonisme: een geregeld probleem, (proefschrift). Rijksuniversiteit Leiden 1991: 119-49.
7. Contreras M, Knight RC. Controversies in transfusion medicine. *Testing vor Du con. Transfusion* 1991; 31: 270.
8. Walker RH. Hemolytic disease of Newborn AABO 1984: 173.

4.1.5. Selectie van bloedproducten voor patiënten met hemoglobinopathie

Wetenschappelijke onderbouwing

Bij patiënten met sikkelcelanemie of thalassemie die regelmatig transfusie behoeven, komt een hoge graad van allo-immunisatie voor bij toediening van oneselecteerd bloed. Ness et al. noemt een getal van 10% bij kinderen tot 50% bij volwassenen met sikkelcelanemie (1). Spanos beschrijft eenzelfde fenomeen bij patiënten met thalassemie (5). In een recent artikel uit Engeland wordt zelfs een getal van 76% allo-immunisatie genoemd (2). Waarschijnlijk speelt hierbij een rol dat een groep patiënten van voornamelijk neg-

roïde afkomst wordt getransfundeerd met bloed van blanke donoren. Dit is ook in Nederland het geval. Door selectie van rhesusfenotype-compatibel en K-negatief bloed neemt de immunisatiegraad af (3, 4).

Conclusie

- Door selecteren van rhesusfenotype-compatibel en K-negatief bloed daalt de incidentie van allo-immunisatie bij sikkelcelpatiënten (niveau 3; B) (3).

Aanbeveling

Voor potentieel transfusie-afhankelijke patiënten met sikkelcelanemie of thalassemie dient rhesusfenotype-compatibel en K-negatief bloed geselecteerd te worden.

Literatuur

1. Ness PM. To match or not to match: the question for chronically transfused patients with sickle cell anemia. *Transfusion* 1994; 34:558-60.
2. Olujohungbe A, Hambleton I, Stephens L, Serjeant B, Serjeant G. Red cell antibodies in patients with homozygous sickle cell disease: a comparison of patients in Jamaica and the United Kingdom. *Br J Haematol* 2001; 113:661-5.
3. Tahhan HR, Holbrook CT, Braddy LR, Brewer LD, Christie JD. Antigen-matched donor blood in the transfusion management of patients with sickle cell disease. *Transfusion* 1994; 34: 562-9.
4. BCSH Blood Transfusion Task Force Guidelines for pretransfusion compatibility procedures in blood transfusion laboratories. *Transf Med* 1996; 6: 273-83.
5. Spanos T, Karageorga M, Ladis V, Peristeri J, Hatziliani A. Red cell alloantibodies in patients with thalassaemia. *Vox Sang.* 1990; 58: 50-5.

4.2 Uitgeven van trombocytenconcentraten

4.2.1 ABO-compatibiliteit trombocyten

Wetenschappelijke onderbouwing

De overleving van getransfundeerde trombocyten wordt verkort door binding van anti-A resp. anti-B van de ontvanger aan donortrombocyten.

ABO-incompatibele trombocytentransfusie kan leiden tot een verkorte overleving van trombocyten van ca. 25% (1, 2). Zowel de hoeveelheid als de biologische activiteit van anti-A resp. anti-B bij de ontvanger is bepalend voor de uiteindelijke trombocytenopbrengst. In een aantal gevallen is vastgesteld, dat de dichtheid van ABO-antigenen op de trombocytenmembraan bepalend is (3).

Transfusie van trombocyten gesuspendeerd in ABO-incompatibel plasma, kan een positieve directe antiglobulinetest veroorzaken bij de ontvanger die soms gepaard gaat met een geringe hemolyse. Alleen bij toediening van relatief grote hoeveelheden incompatibel plasma t.o.v. het aantal erythrocyten in de circulatie van de ontvanger, zoals bij neonaten, zal dit problemen opleveren in de zin van een verhoogde afbraak van gesensibiliseerde erythrocyten. Het transfunderen van incompatibel plasma bij een trombocytentransfusie kan grotendeels worden voorkomen door gebruik te maken van trombocytenbewaarvloeistoffen.

Conclusies

- ABO-incompatibele trombocytentransfusie kan leiden tot verkorte overleving van trombocyten (niveau 3; B) (1, 2).
- Bij neonaten kan de hoeveelheid ABO-incompatibel plasma bij een trombocytentransfusie van belang zijn (niveau 4; D: mening van de auteurs).

Overige overwegingen

Bij een ABO-incompatibele trombocytentransfusie is het van belang alert te zijn op individuele variaties in de mate waarin ABO-incompatibele trombocyten worden afgebroken (variatie in anti-A resp. anti-B bij ontvanger en antigendichtheid bij donor).

Voor verdere toelichting en achtergronden wordt ook verwezen naar de paragraaf Trombocytentransfusie en bloedgroepen, in het hoofdstuk Trombocytopenie en trombocytopathie, in deel III van deze richtlijn: Indicaties en productkeuze.

Aanbevelingen

1. Bij trombocytentransfusie wordt geadviseerd waar mogelijk ABO-compatibel te transfunderen.
2. Bij trombocytentransfusies aan stabiele patiënten met een trombocytopenie dient het trombocytenaantal bij de patiënt te worden bepaald op tenminste twee tijdstippen: vóór transfusie en 1 uur na transfusie. Daarmee kan de 'corrected count increment' worden berekend (zie 4.2.4).
3. In geval van refractoriteit op ABO-incompatibele trombocytentransfusies dienen ABO-compatibele trombocyten getransfundeerd en geëvalueerd te worden.
4. Bij voorkeur dienen trombocytentransfusies D-compatibel te worden getransfundeerd. Rhesus-D-negatieve vrouwelijke patiënten <45 jaar dienen uitsluitend D-negatieve trombocytenconcentraten te ontvangen en als transfusie met D-positief trombocytenconcentraat niet is te vermijden, dan dient eventuele immunisatie te worden voorkomen door het toedienen van een ampul anti-D à 375 IE.
5. Bij neonaten heeft het transfunderen van ABO-incompatibel plasma bij een trombocytentransfusie en daardoor de verhoogde kans op afbraak van erythrocyten extra aandacht nodig.

Literatuur

1. Duguesnoy RJ, Anderson AJ, Tomasulo PA, Aster RH. ABO compatibility and platelet transfusions of alloimmunized thrombocytopenic patients. *Blood* 1979; 54:595-9.
2. Lee EJ, Schiffer CA. ABO compatibility can influence the results of platelet transfusion. Results of a randomized trial. *Transfusion* 1989; 29:384-9.
3. Ogasawara K, Ueki J, Takenaka M, Furihata K. Study on the expression of ABH antigens on platelets. *Blood* 1993; 82: 993-9.

4.2.2 Rhesus-D-compatibele trombocyten

Wetenschappelijke onderbouwing

D-antigenen komen niet voor op de oppervlakte van trombocyten. Toch kan als gevolg van bijmenging van erythrocyten rhesus-D-immunisatie optreden na

toedienen van trombocytenconcentraat van rhesus-D-positieve donors aan rhesus-D-negatieve patiënten (1, 2).

Bij de huidige productiemethode van trombocyten met buffycoats of met aferese is de erythrocytenbijmenging minimaal.

Conclusie

- Rhesus-D-immunisatie kan optreden na toedienen van trombocytenconcentraat van rhesus-D-positieve donors aan rhesus-D-negatieve patiënten (niveau 4; D) (1, 2).

Aanbevelingen

Aan vrouwelijke rhesus-D-negatieve patiënten in en voor de vruchtbare leeftijd (<45 jaar) dienen uitsluitend D-negatieve trombocytenconcentraten te worden toegediend. Wanneer hier niet aan kan worden voldaan moet tevens een ampul anti-rhesus-D-immunoglobuline (375 IE) worden gegeven om rhesus-D-immunisatie te voorkomen.

Literatuur

1. Goldfinger D, McGinniss MH. Rh incompatible platelet transfusions-risks and consequences of sensitizing immunosuppresses patients. *N Eng J Med* 1971; 284: 942.
2. Lichtiger B, Surgeon J, Rhorer S. Rh-Incompatible platelet transfusion therapy in cancer patients. A study of 30 cases. *Vox Sang.* 1983; 45: 139-43.

4.2.3 Bewaren van trombocytenconcentraten

Wetenschappelijke onderbouwing

Trombocytenconcentraten dienen na aflevering door de bloedbank aan het bloedtransfusielaboratorium binnen 4 uur te worden toegediend. In de tussentijd dient het concentraat bij een temperatuur van 20–24 °C bewaard te worden en bovendien continu in beweging te worden gehouden. Indien trombocytenconcentraten langer dan 4 uur in het bloedtransfusielaboratorium worden bewaard, dient een specifiek voor dit doel ontwikkelde en gevalideerde trombocytenbewaarkast gebruikt te worden. Deze bestaat uit een trombocytenschudder in een kast met luchtcirculatie, temperatuursbeheersing en voorzien van een temperatuurrecorder. De bewaarcondities dienen hierin bij voorkeur continu -doch tenminste minimaal 1x per 4 uur- bewaakt te worden en een alarm dient te worden geactiveerd wanneer de temperatuur buiten het gewenste bereik komt en/of het schudden wordt onderbroken.

Onderbreken van het schudden dient vermeden te worden. Gemeten naar in-vitro-parameters is overigens een eventuele onderbreking gedurende maximaal 24 uur bij een correcte temperatuur vermoedelijk niet schadelijk voor de trombocyten (1).

Voor bestraalde trombocytenconcentraten gelden dezelfde bewaarcondities (2).

De kwaliteit van een trombocytenconcentraat dient bij uitgifte door het bloedtransfusielaboratorium te worden gecontroleerd. Dit kan het eenvoudigst worden nagegaan door te controleren of de trombocyten

nog een discoïde vorm hebben, hetgeen wordt beoordeeld aan de hand van het zogenaamde 'swirling effect' (3). Producten met onvoldoende 'swirling' dienen niet voor transfusie gebruikt te worden (4).

Conclusies

- De optimale bewaarconditie voor trombocytenconcentraten is bij 20-24 °C onder continu zwenken (niveau 3; C) (1, 3-5).
- Beoordeling van het 'swirling'-fenomeen is een goede maat om de kwaliteit van de trombocyten te bewaren vast te stellen (niveau 4; D) (2).

Overige overwegingen

Bij het aansluiten van een trombocytenconcentraat aan een infuussysteem wordt de steriliteit van het concentraat verbroken.

Aanbevelingen

1. In verband met de overlevingsduur van trombocyten dienen deze zo kort mogelijk op het bloedtransfusielaboratorium bewaard te worden en zo snel mogelijk getransfundeerd te worden.
2. Indien trombocytenconcentraten langer bewaard moet worden, dient dat bij 20-24 °C en onder continu zwenken te gebeuren. De bewaartemperatuur en het schudden dienen continu -doch minimaal 1x per 4 uur- bewaakt (met alarmfunctie) te worden.
3. Indien trombocyten in het bloedtransfusielaboratorium worden bewaard, dient bij uitgifte de kwaliteit van het product te worden gecontroleerd door het beoordelen van het 'swirling'-effect.
4. Na uitgifte dient het product niet meer te worden teruggenomen.
5. Na uitgifte door het bloedtransfusielaboratorium dienen trombocytenconcentraten direct te worden toegediend. Vanwege het risico van bacteriële contaminatie dienen deze zo snel mogelijk te worden toegediend via het infuus.
6. Het bewaren van trombocytenconcentraten onder ongecontroleerde omstandigheden -bijvoorbeeld op de afdeling- dient vermeden te worden.

Literatuur

1. Hunter S, Nixon J, Murphy S. The effect of the interruption of agitation on platelet quality during storage for transfusion. *Transfusion* 2001; 41: 809-14.
2. Richtlijn. Specificaties van Bloedproducten. Stichting Sanquin Bloedvoorziening. September 1999.
3. Fijnheer R, Pietersz RN, de Korte D, Roos D. Monitoring of platelet morphology during storage of platelet concentrates. *Transfusion* 1989; 29: 36-40.
4. Bertolini F, Agazzi A, Peccatori F, Martinelli G, Sandri MT. The absence of swirling in platelet concentrates is highly predictive of poor posttransfusion platelet count increments and increased risk of transfusion reaction. *Transfusion* 2000; 40: 121-2.
5. Moroff G, George VM. The maintenance of platelet properties upon limited discontinuation of agitation during storage. *Transfusion* 1990; 30: 427-30.

4.2.4 Kwaliteitsbewaking van trombocytentransfusies

Wetenschappelijke onderbouwing

Het resultaat van trombocytentransfusies wordt door een groot aantal factoren beïnvloed en kan daardoor sterk variëren. Het is daarom van groot belang om het resultaat van trombocytentransfusies steeds nauwgezet per transfusie te evalueren. Hierdoor zullen transfusies met onvoldoende resultaat direct worden opgemerkt. Een eventueel benodigde aanpassing van het transfusiebeleid (b.v. andere productkeuze) kan dan zonder tijdverlies zo effectief mogelijk worden gerealiseerd.

Het resultaat van een trombocytentransfusie kan worden gekwantificeerd door het aantal trombocyten van de ontvanger te meten op 3 tijdstippen: voorafgaand aan de transfusie, één uur na transfusie en de dag na transfusie (meestal 16-24 uur na transfusie). Hieruit kan de toename van het trombocytenaantal, in dit verband gewoonlijk increment genoemd, worden berekend.

De incrementen kunnen worden gecorrigeerd voor de grootte van de patiënt evenals voor het aantal toegediende trombocyten door berekening van de 'corrected count increment' (CCI) als volgt:

$$CCI = \frac{\text{trombocytenincrement (x } 10^9 / l) \times \text{lichaamsoppervlakte (m}^2 \text{)}}{\text{aantal getransfundeerde trombocyten (x } 10^{11})}$$

$$\text{trombocyteincrement} = \text{trombocyten na transfusie (x } 10^9 / l) - \text{trombocyten voor transfusie (x } 10^9 / l)$$

Het aantal trombocyten in het trombocytenconcentraat dient zonodig door de Sanquin-bloedbank te worden verstrekt.

Er is internationaal geen consensus over de definitie van een niet succesvolle transfusie op basis van de CCI. Een praktisch bruikbare definitie is om een trombocytentransfusie als niet succesvol te classificeren wanneer de CCI één uur na transfusie < 7,5 is en 16-24 uur na transfusie < 2,5 is. Wanneer twee opeenvolgende trombocytentransfusies van random-donor trombocytenconcentraten niet succesvol zijn, wordt de patiënt refractair voor random-donortrombocyten genoemd.

Wanneer een patiënt refractair is voor random-donortrombocyten, dient de oorzaak hiervan te worden vastgesteld. Deze kan van immunologische aard zijn, zoals HLA-antistoffen, HPA-antistoffen of een hoge titer IgG-anti-A- en/of -anti-B-antistoffen of een combinatie hiervan. Ook niet-immunologische factoren zoals hoge koorts, sepsis, splenomegalie, diffuse intravasale stolling, grote bloeding, medicijnen (o.a. amfotericine-B) kunnen de oorzaak van te lage recoveries zijn (1). Uiteraard kan er ook sprake zijn van

een combinatie van immunologische en klinische factoren. Wanneer de oorzaak van het refractair zijn is vastgesteld dient het trombocytentransfusiebeleid indien mogelijk te worden aangepast (zie paragraaf 7.4, Trombocytenrefractairiteit, in deel III van deze richtlijn: Indicaties en productkeuze).

Ook wanneer een patiënt geselecteerde aferesetrombocyten (b.v. HLA-gematched) krijgt toegediend, is de CCI een goede maat om te beoordelen of de donorselectie adequaat is. Terugkoppeling van de transfusieresultaten per transfusie van kliniek naar bloedbank is hiervoor essentieel.

Het is belangrijk dat het refractair zijn van een patiënt zo snel mogelijk wordt geconstateerd, omdat anders onwerkzame trombocytenconcentraten worden toegediend terwijl de patiënt mogelijk wel werkzame producten worden onthouden.

Conclusie

- De effectiviteit van trombocytentransfusies kan kwantitatief worden bewaakt door middel van het bepalen van de CCI van de getransfundeerde trombocyten één uur na transfusie en bij voorkeur ook de volgende dag (16-24 uur na transfusie) (niveau 3; C) (1, 2).

Aanbevelingen

1. Bij trombocytentransfusies aan stabiele patiënten met een trombocytopenie dient het trombocytenaantal bij de patiënt te worden bepaald op ten minste twee tijdstippen: vóór transfusie en 1 uur na transfusie. Daarmee kan de CCI worden berekend.
2. Bij verdenking op refractairiteit kan voor het berekenen van de CCI de Sanquin-bloedbank worden verzocht aan te geven hoeveel trombocyten in een trombocytenconcentraat aanwezig zijn. Bij producten afkomstig van één enkele donor (bijvoorbeeld via afereze) dient het aantal trombocyten in het betreffende product bij aflevering te worden vermeld.
3. Het vaststellen dat een patiënt refractair is voor random-donor-trombocytenconcentraten dient zonder uitstel te gebeuren, zodat tijdig maatregelen voor verder transfusiebeleid kunnen worden genomen.
4. Wanneer een patiënt refractair is voor random-donor-trombocyten dient de oorzaak hiervan onverwijld te worden vastgesteld.
5. Wanneer trombocytenconcentraten van geselecteerde donoren worden gebruikt, dienen de transfusieresultaten aan de Sanquin-bloedbank te worden gemeld.

Literatuur

1. Bishop JF, McGrath K, Wolf MM, Matthews JP, DeLuise T, Holdsworth R, et al. Clinical factors influencing the efficacy of pooled platelet transfusions. *Blood* 1988; 71: 383-7.
2. Sintnicolaas K, van Marwijk Kooy M, van Prooijen HC, van Dijk BA, van Putten WLJ, Claas FHH, et al. Leukocyte depletion of random single-donor platelet transfusions does not prevent secondary human leukocyte antigen - alloimmunization and refractoriness: a randomized prospective study. *Blood* 1995; 85: 824-8.

4.3 Uitgeven van plasma

Wetenschappelijke onderbouwing

Plasma wordt toegediend ter correctie van deficiënties van stollingsfactoren, die een bloeding tot gevolg hebben of kunnen hebben (1, 2). De therapie vindt plaats op geleide van stollingsonderzoek. Bloedingen ten gevolge van deficiënties van de vitamine-K-afhankelijke stollingsfactoren (II, VII, IX en X) worden behandeld met 4-factorenconcentraat. De indicatiestelling van de behandeling met plasma is aangescherpt. De volgende indicaties worden gehanteerd:

- Bloedingen (of te verwachten groot bloedverlies) in samenhang met gecombineerde stollingsfactordeficiënties.
- Geïsoleerde deficiëntie van stollingsfactor V.
- Trombotische trombocytopenische purpura.
- Tenietdoen effect fibrinolytica.

Plasma wordt ABO-bloedgroep-compatibel gegeven, aangezien plasma antistoffen tegen bloedgroepantigenen A en B kan bevatten. De bloedgroep van de ontvanger dient uit tenminste twee afzonderlijk afgenomen monsters te worden bepaald en vastgesteld. Is de bloedgroep onbekend of slechts één maal bekend dan dient AB-plasma gegeven te worden. Alle donors zijn getest en negatief bevonden voor irregulaire antistoffen (dus ook anti-D-negatief). Indien plasma bereid is met een methode waarbij het resterend erythrocytenaantal minder is dan 10^8 hoeft geen rekening te worden gehouden met rhesus-D.

Vóór transfusie wordt vers bevroren plasma bij 37 °C ontdooid (3), dit om cryoprecipitatie te voorkomen. Bij kamertemperatuur is het eenmaal ontdooid plasma 6 uur houdbaar. Eenmaal ontdooid plasma is uiterlijk 24 uur houdbaar bij 1-6 °C (3, 4).

Conclusie

- ABO-compatibiliteit bij het transfunderen van plasma is van belang (niveau x).
X: Er is geen literatuur die deze conclusie onderbouwt, maar de auteurs achten deze conclusie zeer evident.

Overige overwegingen

Concentraties van de meest gangbare stollingsfactoren II, V, VII, VIII, IX, X en fibrinogeen lager dan 30% veroorzaken een verhoogde bleedingsneiging. Hoe lager de concentratie hoe hoger het risico. Gestreefd wordt om de concentratie van de stollingsfactoren boven de 30% te houden. De APTT is een algemene screeningstest, waarmee het risico voor een bleedingsneiging kan worden geschat (5). Om andere oorzaken van een verhoogde bleedingsneiging op te sporen worden, behalve de APTT, ook de PTT en een trombocytentelling uitgevoerd.

Aanbevelingen

1. Plasma wordt bij een beperkt aantal indicaties en op geleide van stollingsonderzoek gegeven.
2. Plasma dient ABO-bloedgroep-compatibel te worden gegeven.

3. Voor uitgifte wordt de eenheid plasma gecontroleerd op neerslagen en lekkage.
4. Plasma dient met een gevalideerde methode te worden ontdooid.

Literatuur

1. Aken WG van, Briët E, Dudok de Wit C, Kunst AJM, Meer J van der. Zijn er nog indicaties voor het transfunderen van plasma? Ned Tijdschr Geneesk 1991; 135: 1631-4.

2. Bianco C. Choice of human plasma preparations for transfusion. Transfus Med Rev 1999; 13: 84-8.
3. Henry J.B. (ed). Clinical diagnosis and management by laboratory methods. Pp 819. W.B. Saunders Company, 19th edition, 1996.
4. Rudmann S.V. Textbook of blood banking and transfusion medicine: Frozen plasma products. Pp 275. W.B. Saunders Company, 1st edition, 1995
5. Proctor RR, Rapaport SL. The partial thromboplastin time with kaolin. A simple screening test for first stage plasma clotting deficiencies. Am J Clin Pathol 1961; 36: 212-9.

Ned Tijdschr Klin Chem 2003; 28: 241-254

Deel 2

Transfusiereacties en gerelateerde aandoeningen

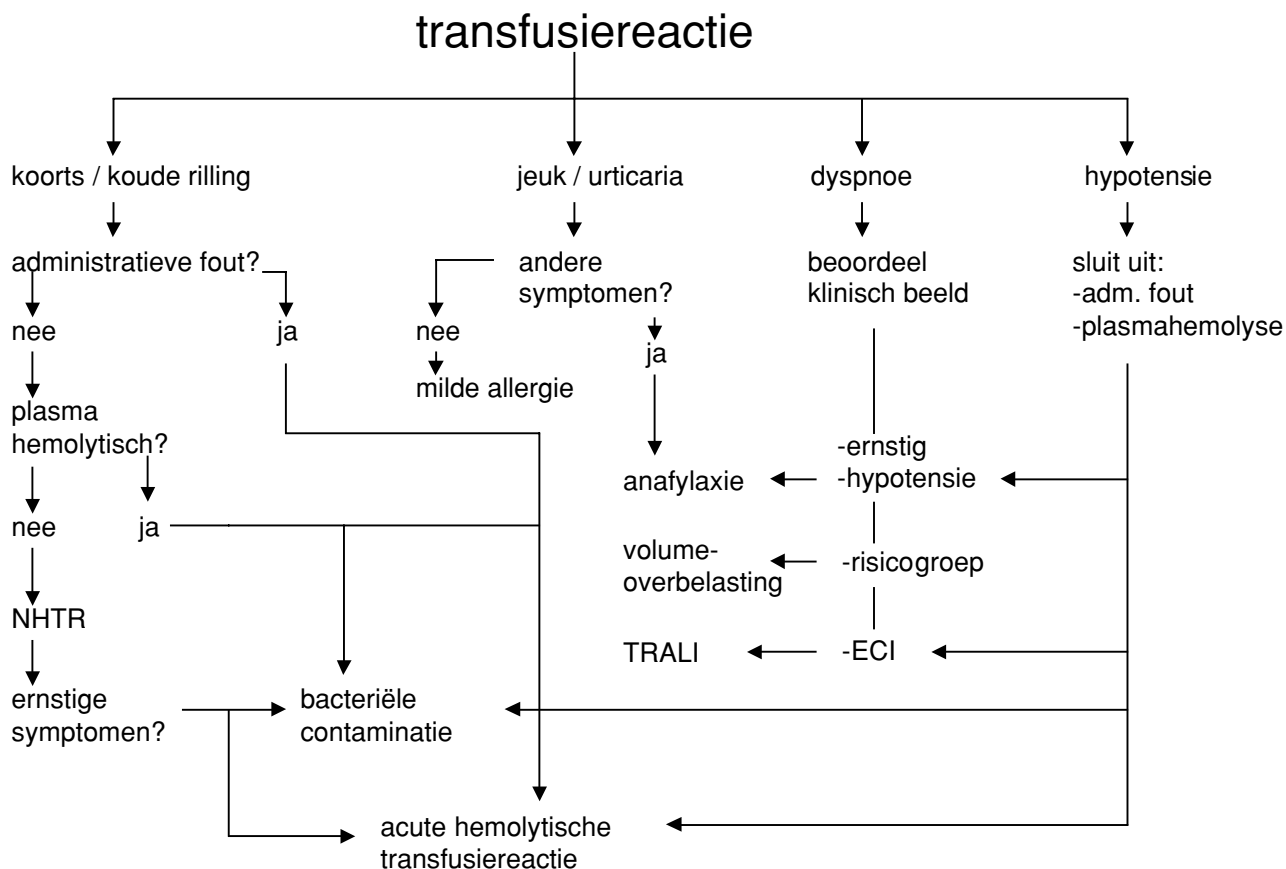
Opzet

De tijdige herkenning en behandeling van transfusiereacties en gerelateerde aandoeningen is zowel voor klinici, verpleegkundigen, het laboratorium als de bloedbank van groot belang. Dit rechtvaardigt een apart deel van deze richtlijn.

2. Vroege transfusiereacties en complicaties van transfusies

2.1 Inleiding: signalering en procedure bij acute transfusiereacties

Figuur 1 toont een stroomschema t.b.v. de symptomatologie van acute transfusiereacties aan het bed (1).



Figuur 1. Stroomschema symptomatologie van acute transfusiereacties.