

A circular inset showing a microscopic view of a blood smear. The background is filled with numerous red blood cells, which appear as small, round, pinkish-purple discs. Some cells show signs of hemolysis or fragmentation. A few white blood cells are also visible, characterized by their larger size and more prominent, darker nuclei. The overall color palette is dominated by shades of pink, purple, and light blue.

Transfusiebeleid bij patiënten met sikkelcelziekte

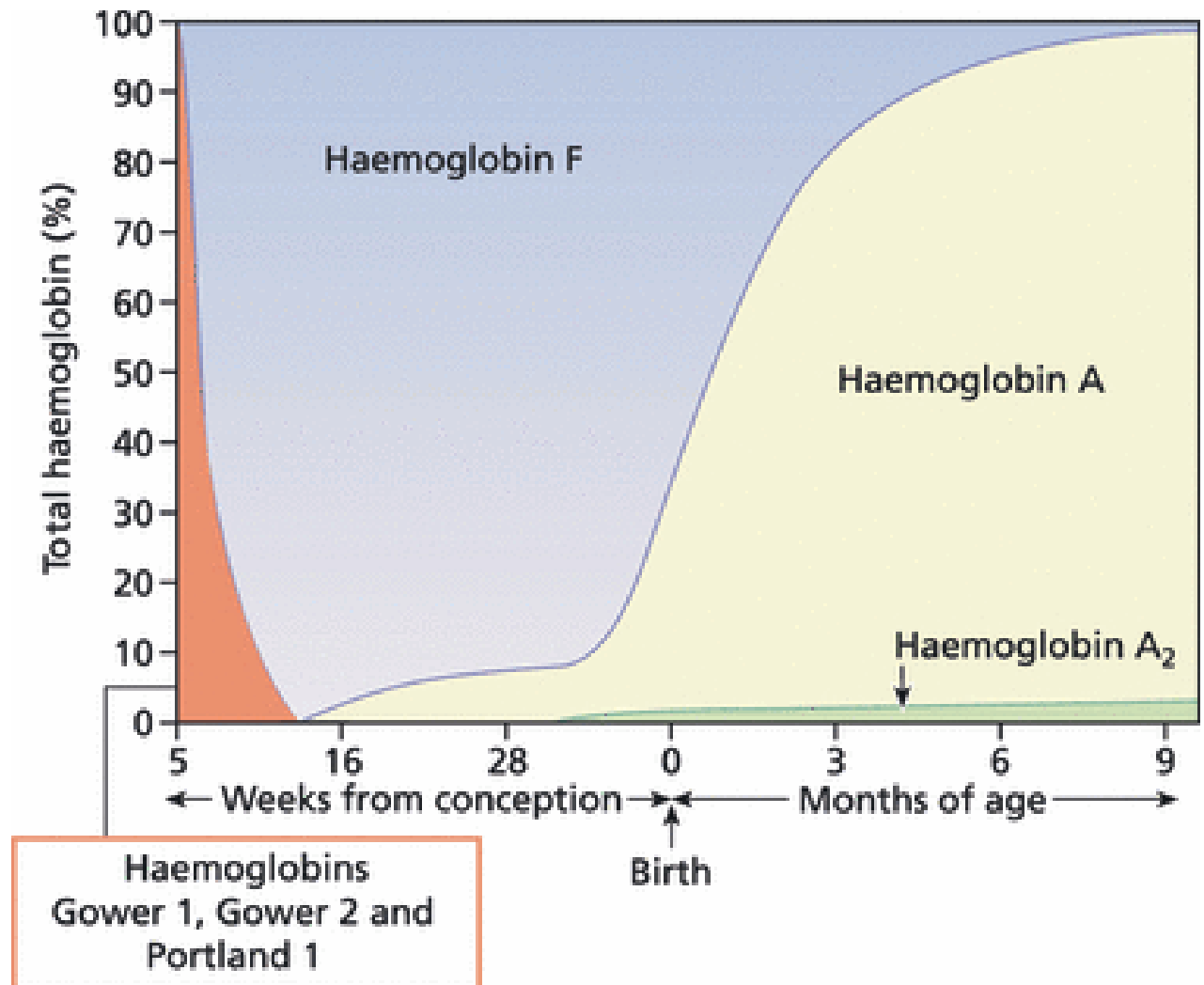
14/06/2022

Sikkelcelziekte

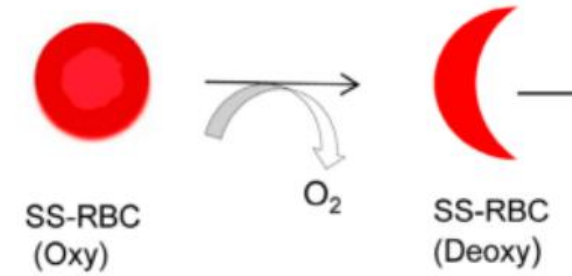
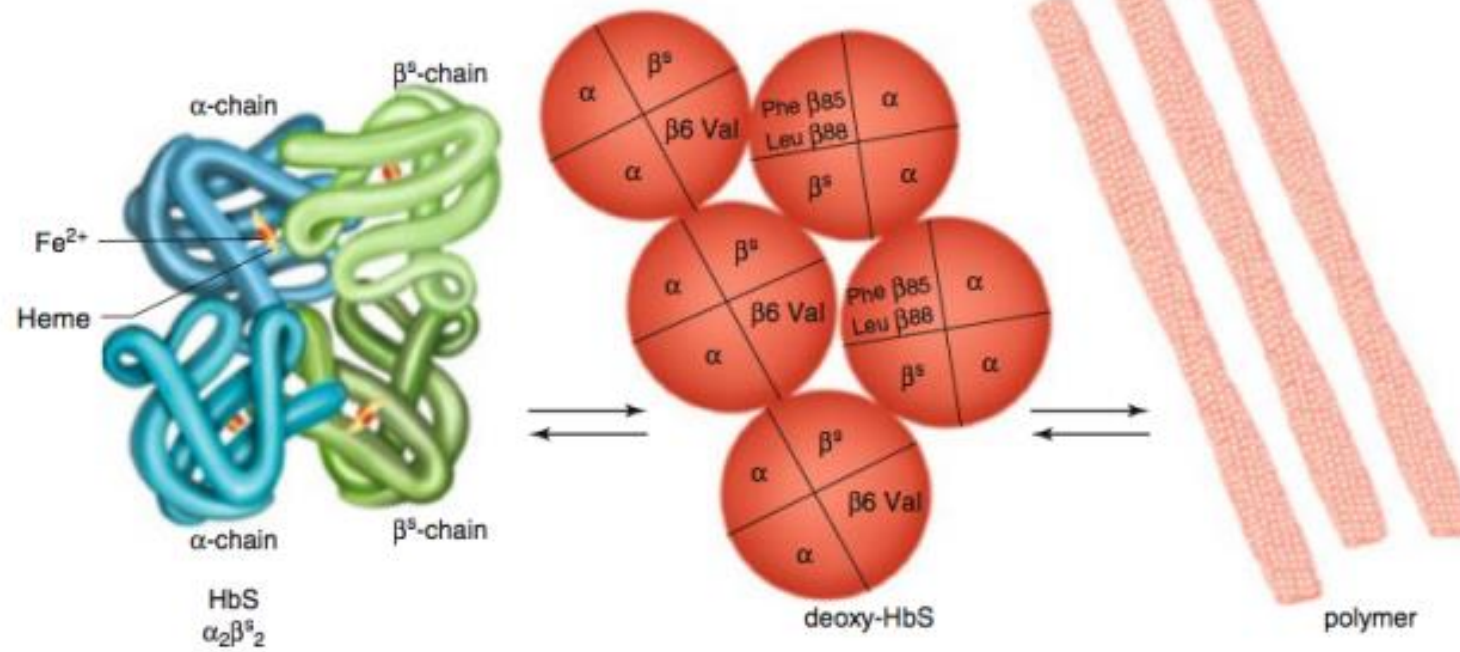
- › Meest voorkomende hemoglobinopathie
- › Meest voorkomende monogenetische aandoening

Hemoglobine

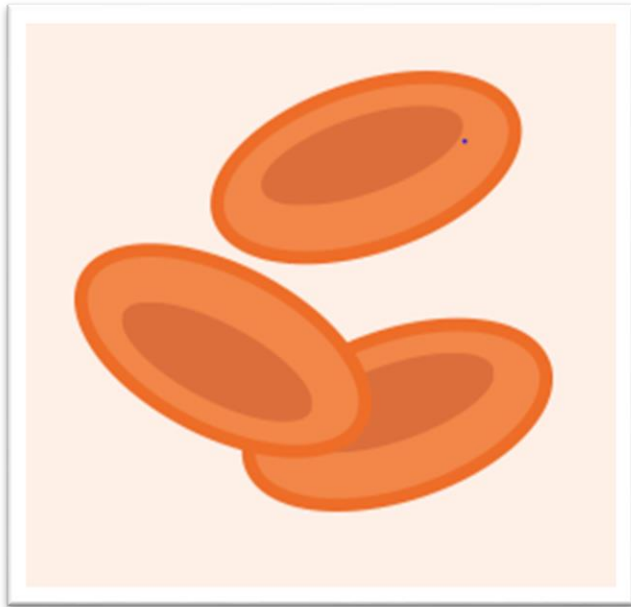
- › Tetrameer
- › 2 koppels globineketens
- › HbF ($\alpha_2\gamma_2$)
- › HbA ($\alpha_2\beta_2$)
- › HbA₂ ($\alpha_2\delta_2$)



Glu6Val



Pathofysiologie



Schijfvorm

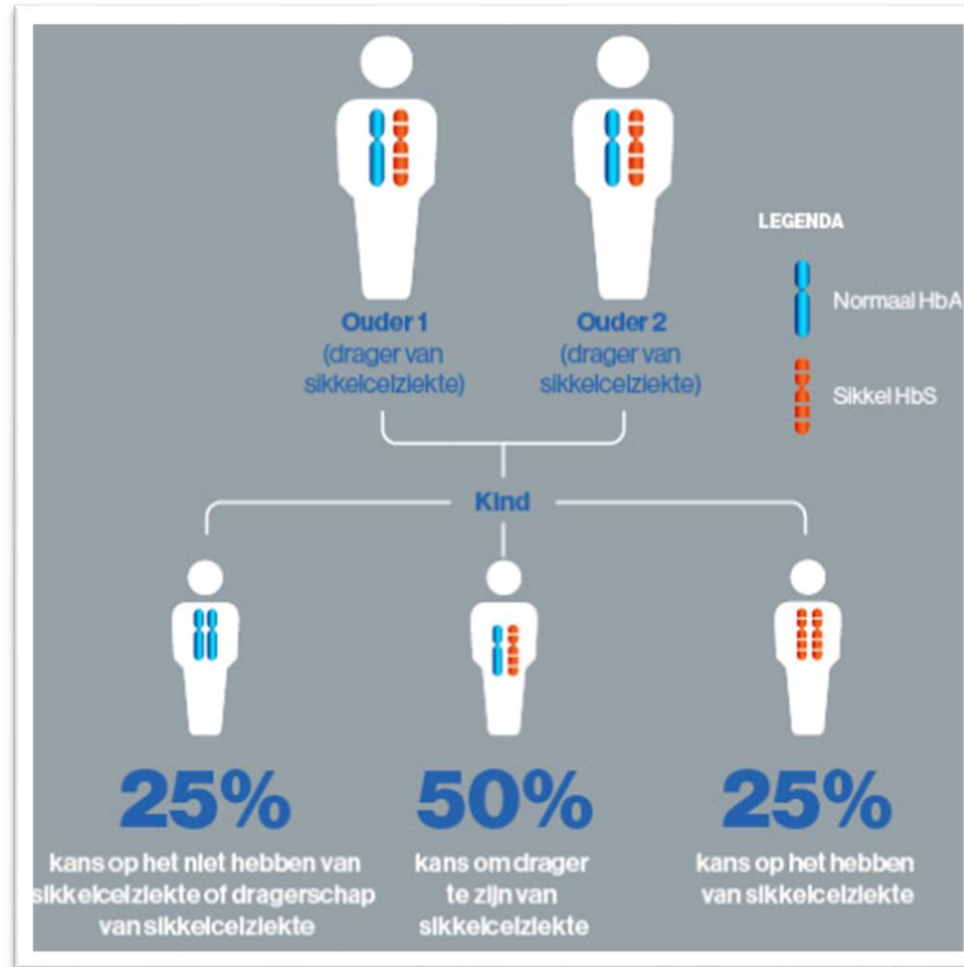


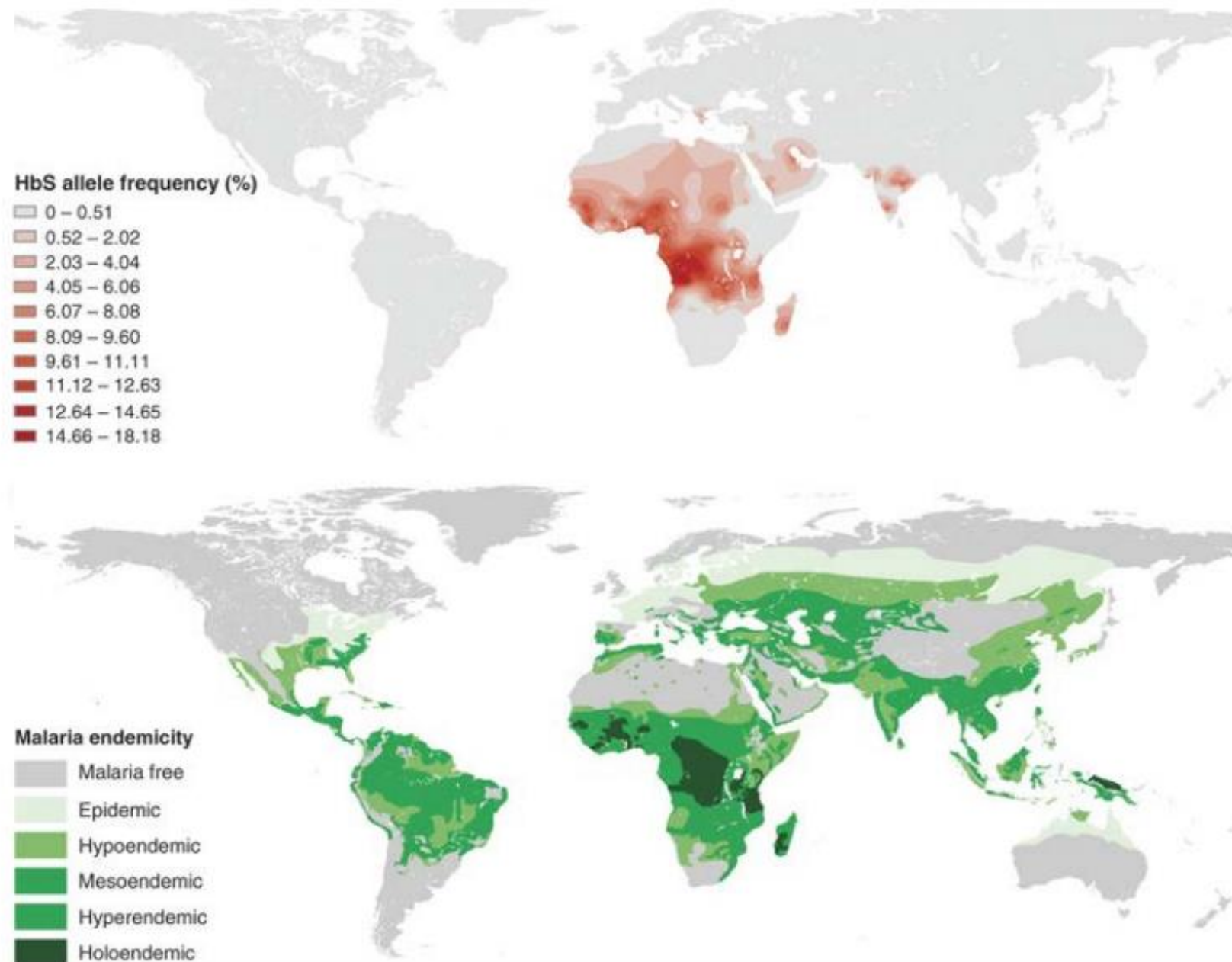
Sikkelvorm



Hemolyse

Sikkelcelziekte - Sikkelceltrait



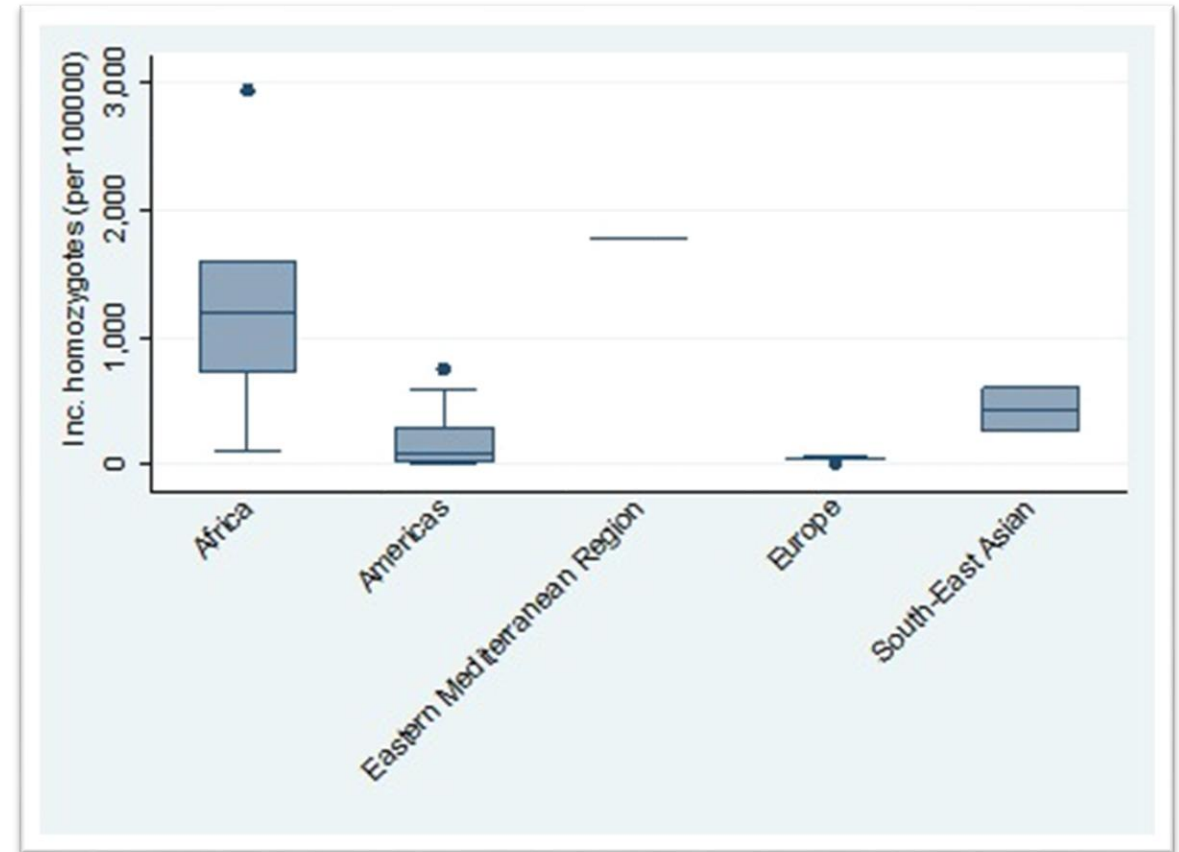


Epidemiologie

› Geschatte incidentie sikkelcelziekte

- › Globaal: 112/100.000 geboortes
- › Afrika: 1.125 /100.000 geboortes
- › Europa: 43/100.000 geboortes

	Period	SCD
Belgium (2/3) (Brussels)	2013 1994-2017	1:2329 1:919



Epidemiologie

› Belgisch register voor sikkelcelziekte

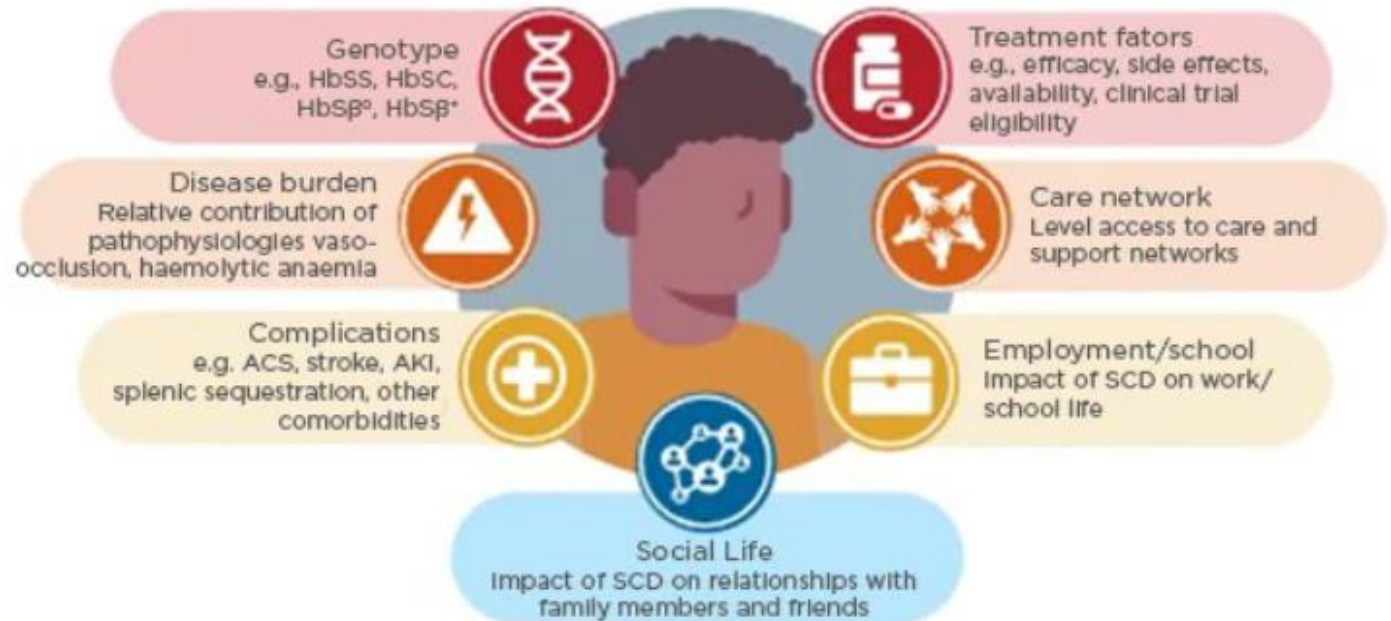
- › Opgericht in 2008
- › BHS RBC Committee

- › Update in 2018
- › 538 sikkelcelpatiënten
- › 285 patiënten in geboren in België
- › 182 gediagnosticeerd via neonatale screening

- › 1.000-tal sikkelcelpatiënten

Prognose

- › Verminderde levenskwaliteit
- › Verminderde levensverwachting
 - › Mortaliteit 90% bij kinderen <5j in Afrika
 - › Mediane overleving van 60j in het Westen
- › Behandelingsmogelijkheden:
 - › Infectiepreventie
 - › Bloedtransfusie
 - › Chelatietherapie
 - › Hydroxyurea
 - › Stamceltransplantatie





Bloedtransfusie

- › HbA en O₂ op peil
- › Dilutie van HbS (< 30%)
- › Eerstelijnsbehandeling voor acute complicatie
- › Onderdeel van chronisch transfusieprogramma
- › Levensreddend
- › Alloimmunisatie
 - › DHTR
 - › Hyperhemolyse

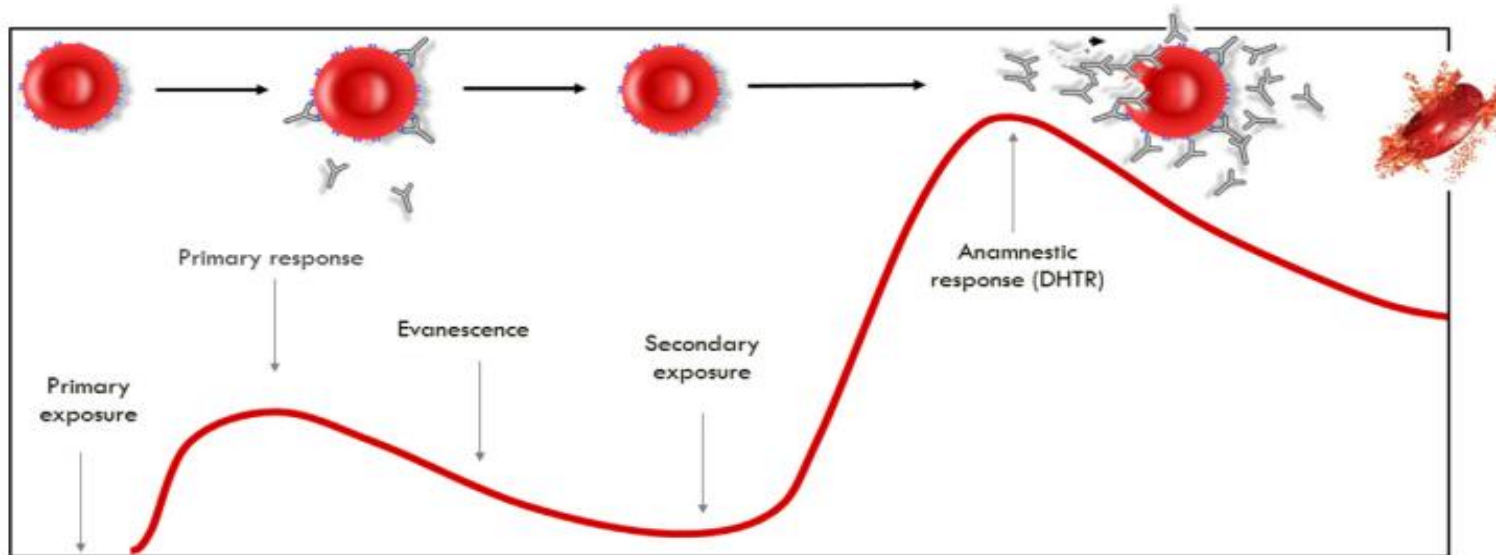
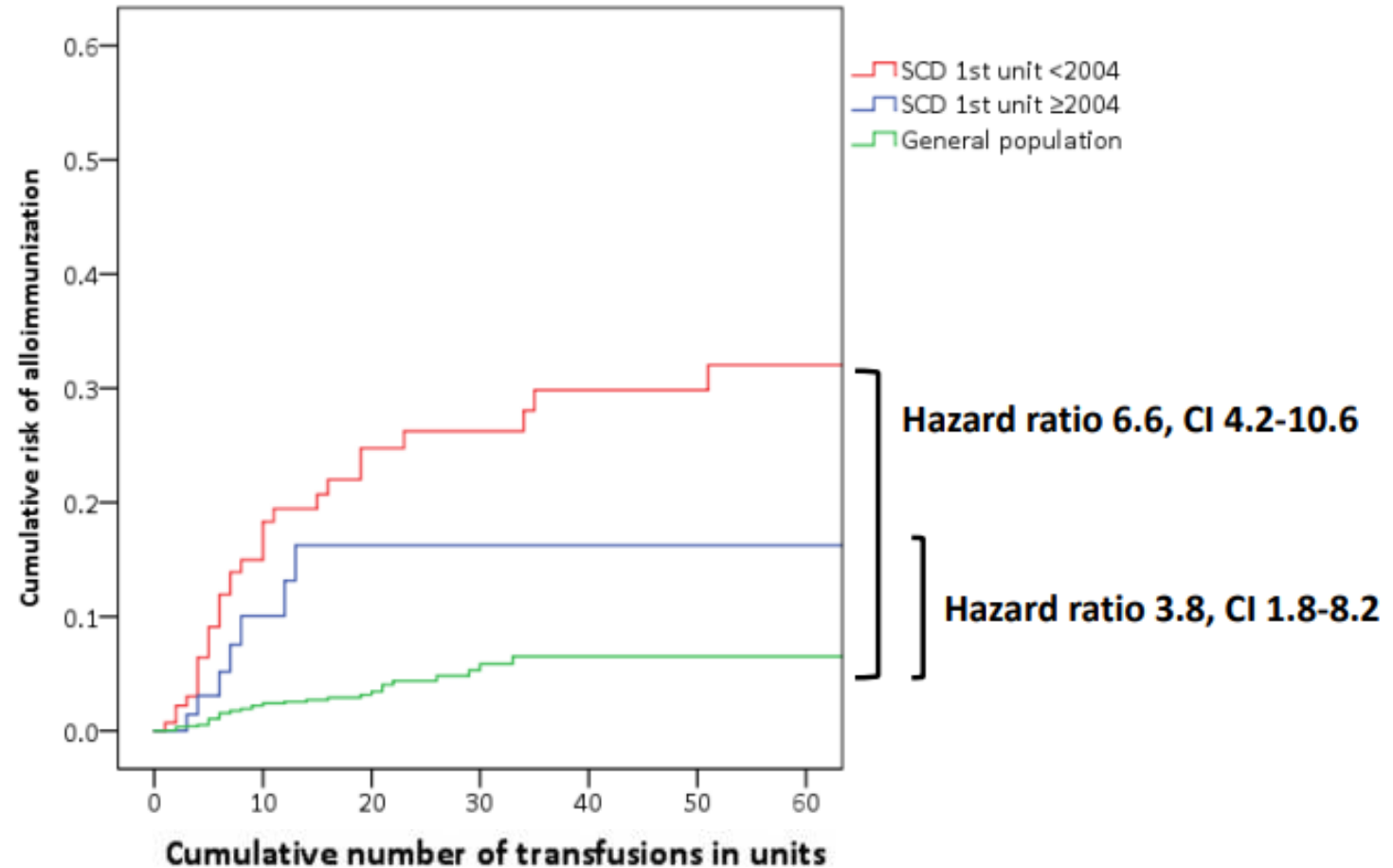


Figure 1. Pathophysiology of delayed hemolytic transfusion reactions (DHTRs).

Alloimmunisatie

- › Verschil in RBC-antigenen
 - › (Afrikaanse) patiënt
 - › (Europese) donor
- › Systemische inflammatiestatus
- › HLA polymorfismen
- › **Aantal RBC-transfusies**



Fenocompatibiliteit



ABO + RhD

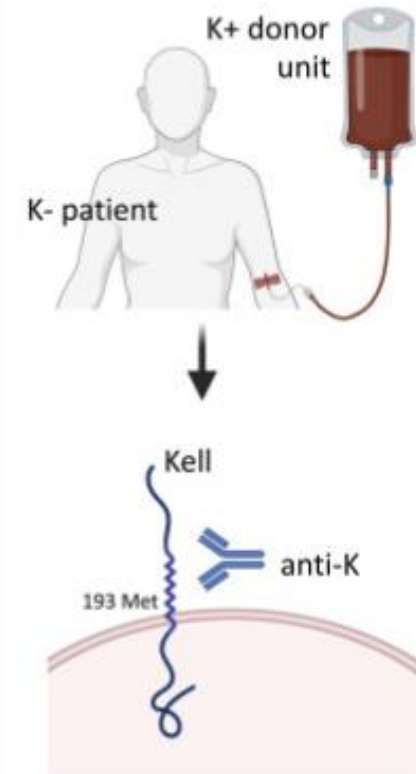


ABO + Rh + Kell



ABO + Rh + Kell + ...

Recipient-donor red cell
antigen mismatch



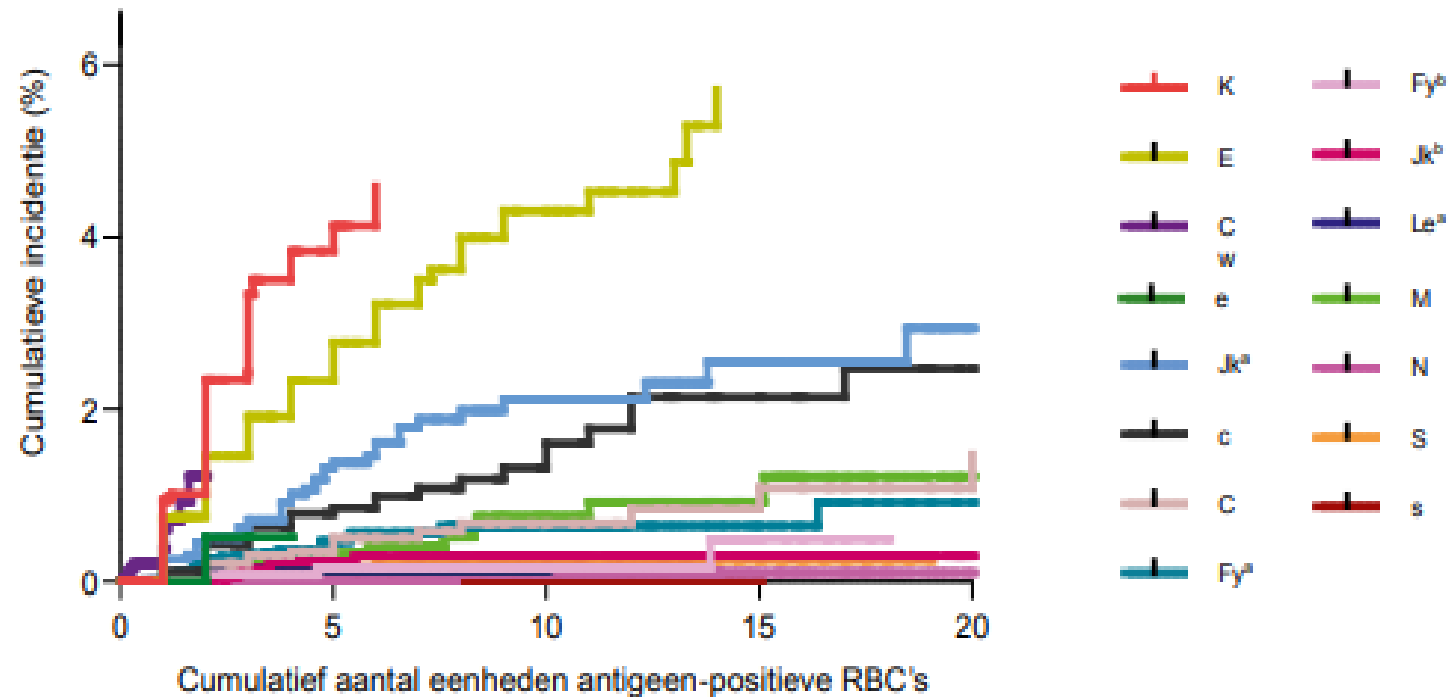
Vraagstelling

- › Met welke antigenen moeten we rekening houden bij het matchen van RBC-eenheden?
- › Gaan we de RBC-antigenen van sikkelcelpatiënten serologisch typeren (fenotyperen) of moleculair typeren (genotyperen)?
- › Wat is de huidige consensus rond bovenstaande vragen?

Vraag 1:

Met welke antigenen rekening houden?

- Antigenen waartegen frequent alloantistoffen worden gevormd (NL)
 - In volgorde van belangrijkheid: RhD > Kell > E > Cw > e > Jka > c



Vraag 1:

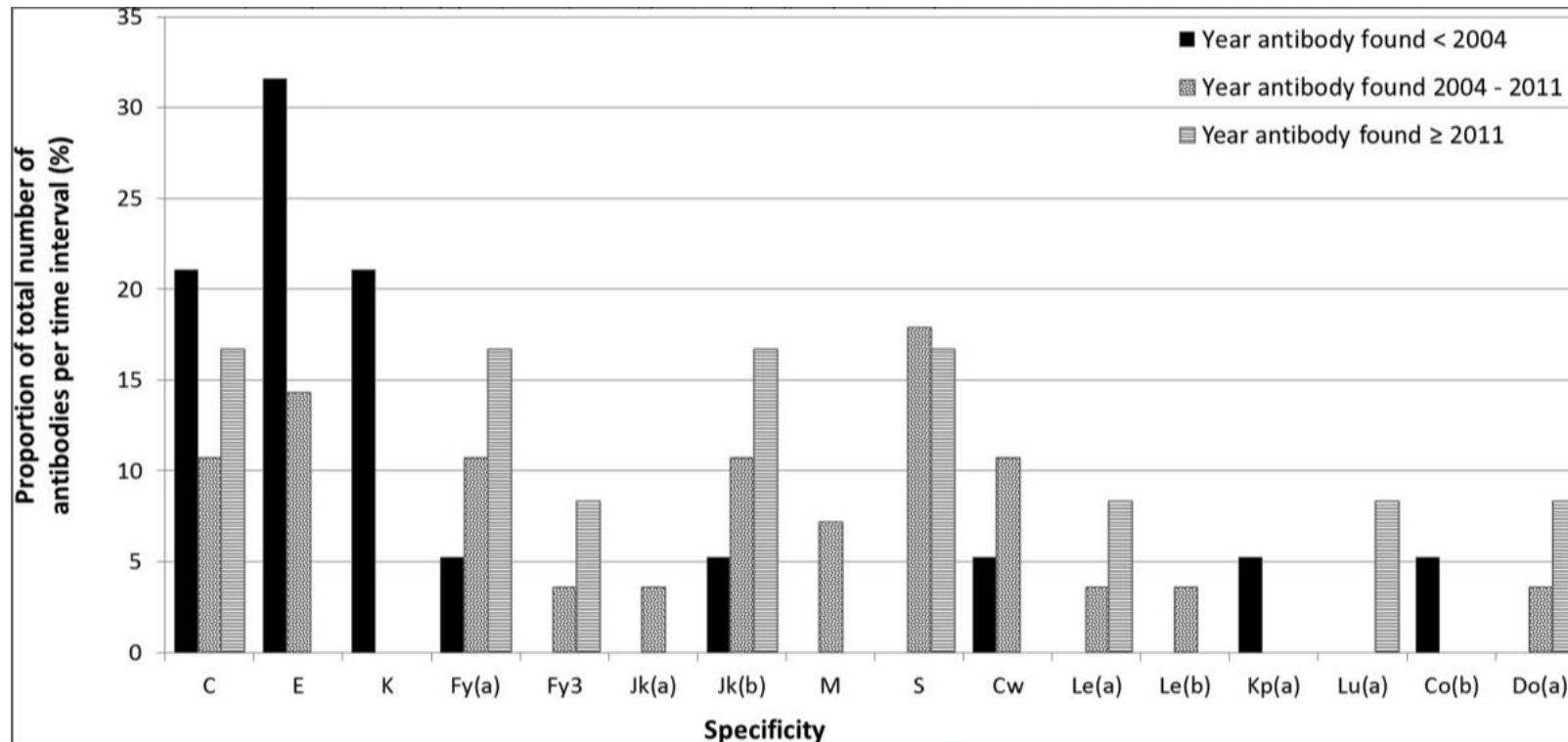
Met welke antigenen rekening houden?

	Kaukasisch	Afrikaans
D	85%	92%
C	68%	27%
E	29%	22%
c	80%	96%
e	98%	98%
K	9%	2%
Fy(a)	66%	10%
Fy(b)	83%	23%
Jk(a)	77%	92%
Jk(b)	74%	49%
S	52%	31%
s	89%	94%

Vraag 1:

Met welke antigenen rekening houden?

- Alloantistoffen frequent gevormd bij sikkelcelpatiënten (NL)
 - Alloantistoffen tegen **Rh en Kell** antigenen >2/3
 - In volgorde van belangrijkheid: RhCE > Kell > Fya > Jkb > S



Vraag 1:

Met welke antigenen rekening houden?

- › Alloimmunisatiegraad afhankelijk van graad van matches
 - › **27-75%** na matches voor ABO en RhD
 - › 5-14% na matches voor RhCE en Kell
 - › 0-7% na uitgebreid matches voor Duffy, Kidd en MNS

Vraag 1:

Met welke antigenen rekening houden?

- › Beschikbaarheid van RBC-eenheden voor sikkelcelpatiënten (VS)
- › Afhankelijk van graad van matches tussen RBC-antigenen
 - › 70 patiënten
 - › 335 getypeerde eenheden
 - › **73% Kaukasische**, 3% Spaanse, 3% Afrikaanse, 6% Aziatische, 1% inheemse en 14% multi-etnische donoren

TABLE 3. Mean number of RBC components available in PSBC's inventory by RBC antigen match level and by SCD patient characteristics

	Basic-level match, ABO, D, C, c, E, e, K	Mid-level match, ABO, D, C, c, E, e, K, Fy ^a , Fy ^b	High-level match, ABO, D, C, c, E, e, K, Fy ^a , Fy ^b , Jk ^a , Jk ^b , S, s
All patients (n = 70)	96.2 (37-100)	34.0 (1-100)	16.3 (0-100)

Vraag 1:

Met welke antigenen rekening houden?

⌋ Economisch model matchen van RBC-antigenen (VS)

- ⌋ Kost profylactisch en **gelimiteerd** matchen + \$765 miljoen tov matchen na alloimmunisatie
- ⌋ ABO, RhD, RhCE en Kell
- ⌋ Preventie van 2.072 alloimmunisatie events over een periode van 10j

- ⌋ Kost profylactisch en **uitgebreid** matchen + \$1,86 miljard tov matchen na alloimmunisatie
- ⌋ 11 antigenen
- ⌋ Preventie van 2.424 alloimmunisatie events over een periode van 10j

Conclusie vraag 1

› Voordelen (uitgebreid) matchen RBC-antigenen

- › Helpt de vorming van allo-antistoffen voorkomen
- › Helpt om de allo-antistoffen te kunnen identificeren

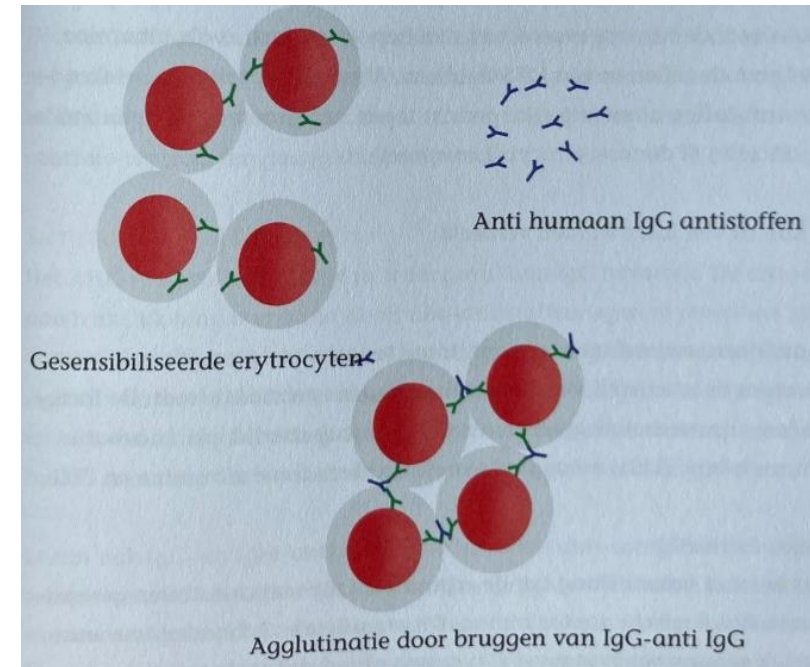
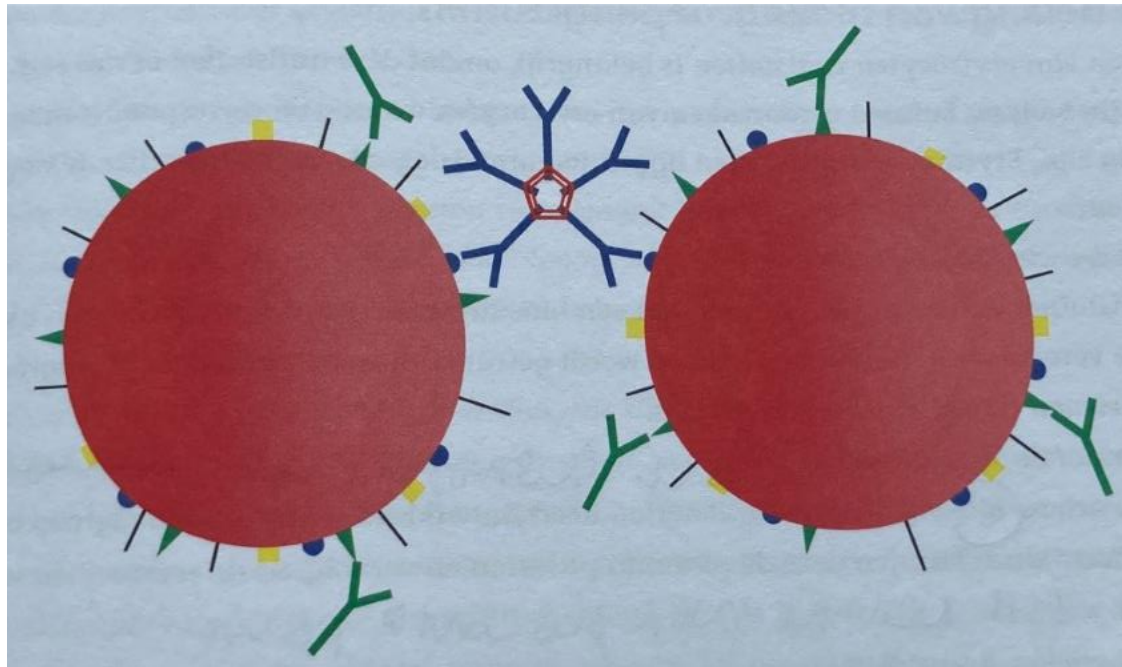
› Nadelen (uitgebreid) matchen RBC-antigenen

- › Beschikbaarheid van donoren
- › Vertraagde toediening
- › Kostprijs
Optimalisatie identificatie “high responders”?

Vraag 2:

Gaan we fenotyperen of genotyperen?

- › Principe van fenotyperen = principe van hemagglutinatie
 - › Directe agglutinatie bij monoklonale IgM antisera
 - › Agglutinatie m.b.v. AHG bij monoklonale IgG antisera



Vraag 2:

Gaan we fenotyperen of genotyperen?

› Implementatie genotyperen

- › 35 bloedgroepsystemen
- › >300 bloedgroepantigenen
- › **SNP** als basis van de meeste RBC-antigenen
- › Goede correlatie met fenotypering ($R^2=0,9997$)
- › Bv. RBC-FluoGene vERYfy (Inno-train)

Rh (C, c, E, e, Cw), Kell (K, k), Duffy (Fya, Fyb, Fyx, GATA), Kidd (Jka, Jkb),
MNS (M, N, S, s, Uvar, Uneg), Dombrock (Doa, Dob)

Vraag 2:

Gaan we fenotyperen of genotyperen?

› Opsporen GATA-mutatie

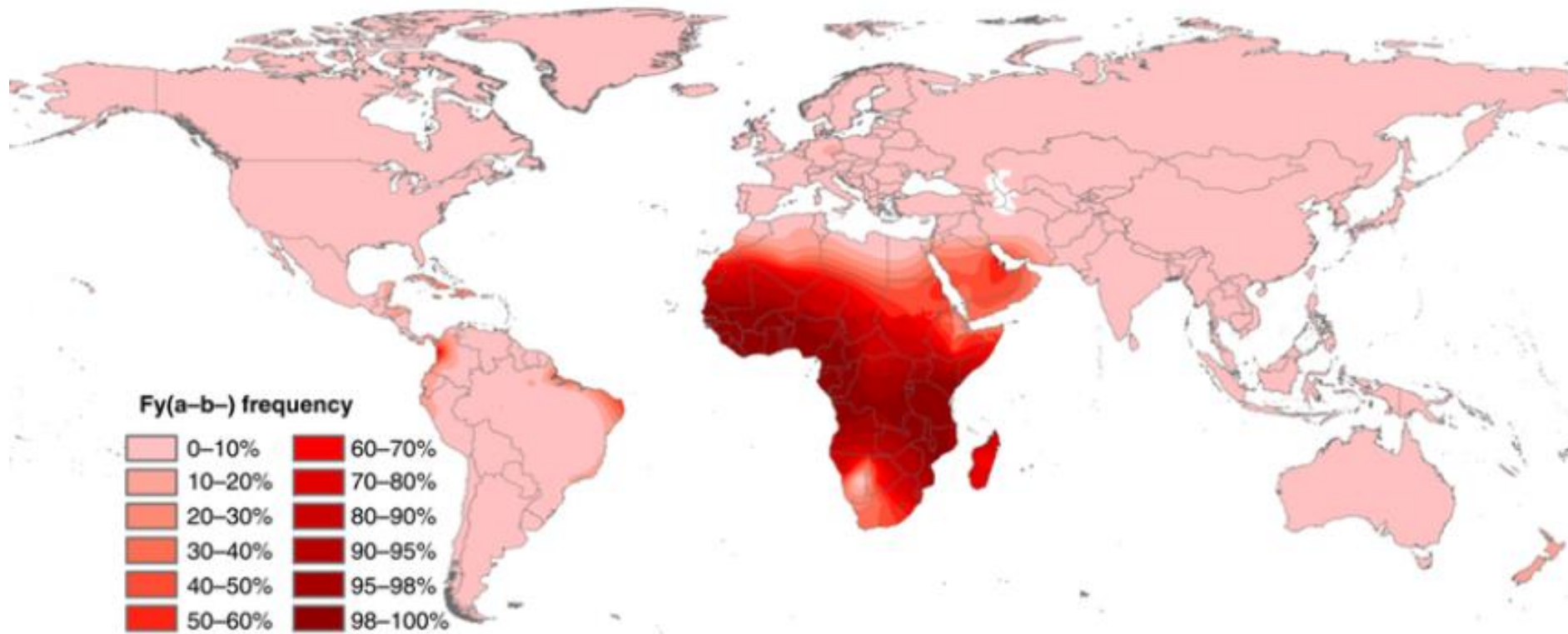
- › Erytroïde transcriptiefactor verstoort
- › Fyb afwezig op RBCs
- › Geen risico op alloimmunisatie
- › Fyb aanwezig op andere weefselcellen

GENOTYPE		FENOTYPE	
FY	GATA	RBC	WEEFSELCELLEN
AB	Afwezig	Fya+Fyb+	Fya+Fyb+
BB	Afwezig	Fya-Fyb+	Fya-Fyb+
AB	Heterozygoot	Fya+Fyb-	Fya+Fyb+
BB	Homozygoot	Fya-Fyb-	Fya-Fyb+

Vraag 2:

Gaan we fenotyperen of genotyperen?

› GATA-populatie



Vraag 2:

Gaan we fenotyperen of genotyperen?

- › Beschikbaarheid van RBC-eenheden voor sikkelcelpatiënten (VS)
- › Afhankelijk van GATA-mutatie

TABLE 3. Mean number of RBC components available in PSBC's inventory by RBC antigen match level and by SCD patient characteristics

	Basic-level match, ABO, D, C, c, E, e, K	Mid-level match, ABO, D, C, c, E, e, K, Fy ^a , Fy ^b	High-level match, ABO, D, C, c, E, e, K, Fy ^a , Fy ^b , Jk ^a , Jk ^b , S, s
All patients (n = 70)	96.2 (37-100)	34.0 (1-100)	16.3 (0-100)
All patients; if GATA+, then Fy(b+) components allowed	N/A	90.4 (11-100)	37.4 (0-100)

Vraag 2:

Gaan we fenotyperen of genotyperen?

› Opsporen GYPB **deletie**

› S-s-**U**- fenotype

› Opsporen GYPB **mutatie**

› S-s-**Uvar** fenotype

› Zwakke expressie van het U antigen

› Frequent in Afrikaanse populatie

› Risico op anti-U alloantistoffen

Vraag 2:

Gaan we fenotyperen of genotyperen?

- › Opsporen Rh varianten via “High-resolution” genotypering
 - › Bv. DNA-microarray
 - › RhD en RhCE varianten
 - › Frequent in Afrikaanse populatie
 - › Incomplete of partiële antigenen
 - › **Welke varianten kunnen alloimmunisatie induceren?**
 - › **Welke antistoffen zijn klinisch relevant?**

Vraag 2:

Gaan we fenotyperen of genotyperen?

- › Onverklaarbare Rh antistoffen bij sikkelcelpatiënten
 - › 35 sikkelcelpatiënten
 - › 62% serologisch verkeerd geïnterpreteerd als autoantistof
- › RhD negatief bloed aan patiënten zonder risico op anti-D alloimmunisatie
 - › Voorraaddepletie van RhD negatief bloed
 - › Groter risico op alloimmunisatie voor Fya, Jkb en S
- › Rh positief bloed aan patiënten met Rh variant en risico op alloimmunisatie
 - › Groter risico op ernstige DHTR
 - › Slechtere opbrengst na transfusie

Vraag 2:

Gaan we fenotyperen of genotyperen?

Prestaties	Prestatiecode	B-waarde	Kostprijs (€)	Forfait (€)
Serologische typering RBC-antigen	554772	150	1,22	19,61
Serologische typering (14 antigenen)	/	2100	17,08	36,02
Moleculaire typering (min 14 antigenen)	587775	4500	199,46	/
Moleculaire typering zwakke D	587790	2500	110,81	/
Moleculaire typering D variant	587812	3000	132,98	/

Conclusie vraag 2

Antibody-based typing	DNA-based typing
≤1-h turnaround	24-h turnaround
Manual	Automated
Fresh RBCs required	Any cell source*
Existing equipment	Specialized equipment and environment
Direct detection of antigen expression	Indirect "predicted" antigen expression
Interference from transfused RBCs or bound IgG	No interference from transfused RBCs or bound IgG
No reagents for some clinically significant antigens	Type for any antigen whose genetic basis is known
Weak/variable antigen expression may be missed	Detection of weak antigen expression
Low resolution	High resolution possible

Vraag 3:

Wat is de huidige consensus?

- › Huidige richtlijnen variabel
- › Internationaal **geen consensus**
- › Nationale richtlijnen gebaseerd op consensus experts

Vraag 3:

Wat is de huidige consensus?

› ASH (2020)

- › Typeer zo vroeg mogelijk (bij voorkeur genotypering)
- › Typeren van C, c, E, e, K, Jka, Jkb, Fya, Fyb, M, N, S en s
- › Preventief matchen voor Rh en Kell
- › Aandacht voor RH varianten
- › Bijkomend matchen voor Jka, Jkb, Fya, Fyb, S en s na alloimmunisatie
- › Bij GATA niet matchen voor Fyb
- › Bij partiële C matchen met C-

CLINICAL GUIDELINES

 blood advances 

American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease:
transfusion support

Stella T. Chou,¹ Mouaz Alsawas,² Ross M. Fasano,³ Joshua J. Field,⁴ Jeanne E. Hendrickson,^{5,6} Jo Howard,^{7,8} Michelle Kameka,⁹ Janet L. Kwiatkowski,¹ France Pirenne,¹⁰ Patricia A. Shi,¹¹ Sean R. Stowell,³ Swee Lay Thein,¹² Connie M. Westhoff,¹³ Trisha E. Wong,¹⁴ and Elie A. Akl¹⁵

Vraag 3:

Wat is de huidige consensus?

› BCSH (BSH 2016 + ICTMG 2020)

- › Typeren voor eerste transfusie (bij voorkeur genotypering)
- › Aandacht voor RH varianten
- › Typeren van C, c, E, e, K, k, Jka, Jkb, Fya, Fyb, S en s
- › Typeren voor bloedgroep U bij S- en s- patiënten
- › Preventief matchen voor Rh en Kell
- › Bijkomend matchen voor Fya, Fyb, Jka, Jkb, S en s na alloimmunisatie (ICTMG)



Guideline | [Free Access](#)

Position paper on International Collaboration for Transfusion Medicine (ICTM) Guideline 'Red blood cell specifications for patients with hemoglobinopathies: a systematic review and guideline'

Sara Trompeter  Edwin Massey, Susan Robinson, on behalf of the Transfusion Task Force of the British Society of Haematology Guidelines Committee

Vraag 3:

Wat is de huidige consensus?

› Transfusiebeleid NL (2019)

- › Typeer zo vroeg mogelijk (bij voorkeur genotypering)
- › Typeren van Rh, Kell, Duffy, Kidd, M, S en s
- › Typeren voor bloedgroep U bij S- en s- patiënten
- › Aandacht voor Rh varianten
- › Preventief matchen voor Rh, Kell en Fya
- › Zo mogelijk ook matchen voor Jka > Jkb > S
- › Voor s matchen niet realiseerbaar



[RICHTLIJNEN](#) [Q ZOEK](#) [NIEUWS](#) [INSTRUCTIES](#) [OVER](#)

[← Terug naar zoekresultaten](#)

Bloedtransfusiebeleid

Initiatief: NIV / NVA / NVKC

Aantal modules: 90

Vraag 3:

Wat is de huidige consensus?

› BTC

- › Typeren bij diagnose (bij voorkeur genotypering)
- › Aandacht voor Rh varianten
- › Preventief matchen voor Rh, Kell, Duffy, Kidd, S en s (Fya > Jkb > S > s)
- › **Xp-compatibel bloed geven**



Rode Kruis
Vlaanderen

Vraag 3:

Wat is de huidige consensus?

	ZH 1	ZH 2	ZH 3	ZH 4	ZH 5	ZH 6
Vraag 1	Profylactisch Rh en Kell Na allo-immunisatie Fya, Fyb, Jka, Jkb, S, s	Profylactisch Rh, Kell en Fya > Jkb > S > s	Profylactisch Rh, Kell, Fya, Fyb, Jka, Jkb, S, s	Profylactisch Rh, Kell, Fya, (Fyb), (Jka), Jkb, S, s	Profylactisch Rh, Kell, Fya, Fyb, Jka, Jkb, S	Na allo-immunisatie Rh, Kell, Fya, Fyb, Jka, Jkb, S, s
Vraag 2	Genotypering na allo-immunisatie	Fenotypering bij diagnose	Genotypering bij diagnose	Genotypering bij diagnose	Genotypering bij diagnose	Genotypering na allo-immunisatie

Conclusie vraag 3

› Meest patiëntveilige optie

- › Genotyperen bij diagnose EN Rh genotyperen bij Rh varianten
- › Zo uitgebreid mogelijk preventief matchen

› Veilige, meer economische opties

- › Fenotyperen bij diagnose
- › Genotyperen bij Fya- Fyb- bij S- s- EN Rh genotyperen bij Rh varianten
- › Preventief matchen voor Rh en Kell EN uitgebreid matchen na alloimmunisatie

› Economisch meest interessante optie

- › Wachten tot alloimmunisatie
- › Genotyperen na alloimmunisatie
- › Zo uitgebreid mogelijk preventief matchen na alloimmunisatie

TO DO

- › Grootschalig nationaal economisch onderzoek
- › Opstellen van nationale richtlijnen
- › Ontwikkelen van een goede screeningstest
- › Verdere implementatie van Rh genotypering
- › Wat is de mogelijke rol van NGS in de toekomst?