

CAT
Critically Appraised Topic

Transfusiebeleid bij patiënten met sikkelcelziekte

Author: Daphné Vandebek

Supervisor: Dr. Sigrid Vermeiren, Dr. Kristien Verelst, Apr. klin. biol. Steven Weekx

Search/methodology verified by: Dr. Sigrid Vermeiren

Date: 14/06/2022

CLINICAL BOTTOM LINE

Sikkelcelziekte wordt door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) herkend als algemeen volksgezondheidsprobleem. Bij sikkelcelziekte staat polymerisatie van hemoglobine S (HbS) centraal waardoor de rode bloedcellen (RBCs) sikkelvormig worden en vaso-occlusieve crisissen gaan veroorzaken. Bloedtransfusie vermindert het percentage HbS. Desondanks moeten bloedtransfusies bij sikkelcelziekte zoveel mogelijk worden vermeden. Alloimmunisatie vormt een groot probleem bij sikkelcelpatiënten die (chronisch) getransfundeerd moeten worden. Alloantistoffen tegen Rh antigenen (voornamelijk C en E) en Kell komen het meest frequent voor. Verschillende studies stellen dat preventief matchen van RBC-eenheden zou leiden tot een lagere immunisatiegraad bij de sikkelcelpatiënten. Als we in de laboratoria met deze transfusieproblematiek worden geconfronteerd, met welke antigenen moeten we dan rekening houden?

Om gematchte RBC-eenheden te kunnen voorzien voor deze patiëntengroep, moeten allereerst de klinisch relevante antigenen aanwezig op hun RBCs gekend zijn. In de meeste transfusiecentra worden patiënt en donor dus uitgebreid getypeerd en gematcht voor C, c, E, e en Kell om alloimmunisatie te voorkomen. Vroeger werden de RBC-antigenen standaard getypeerd via serologische fenotypering. Tegenwoordig wordt moleculaire genotypering veelal gebruikt als alternatieve methode. Met dit onderzoek willen we een beter inzicht verwerven in de juiste toepassing hiervan binnen het laboratorium.

CLINICAL/DIAGNOSTIC SCENARIO

Sikkelcelziekte is de meest voorkomende vorm van hemoglobinopathie en eveneens de meest frequente monogenetische aandoening (1)(2). Sikkelcelziekte is ontstaan in Centraal-Afrika, maar ten gevolge van migratie zien we ook de wereldwijde prevalentie toenemen (3). De overgrote meerderheid van de baby's geboren met sikkelcelziekte worden geboren in Sub-Saharisch Afrika, het oostelijk deel van de Middellandse Zee, het Arabisch schiereiland en delen van India. Dit heeft te maken met een natuurlijke selectie waarbij het dragerschap van sikkelcelziekte bescherming biedt tegen malaria (4). De geschatte globale incidentie bedraagt ongeveer 112 nieuwe patiënten per 100.000 geboortes. In België ligt deze geschatte incidentie in lijn met het Europese gemiddelde van ongeveer 43 nieuwe patiënten per 100.000 geboortes (5). Het totaal aantal patiënten met sikkelcelziekte in België wordt op basis van het Belgisch register voor sikkelcelziekte (2018) geschat op ongeveer 538 patiënten. Dit Belgisch register voor sikkelcelziekte werd opgericht door "Belgian Hematology Society" (BHS) en werd sinds 2018 niet meer geüpdatet (6). Momenteel zouden er al ruim een 1.000-tal sikkelcelpatiënten zijn in België.

Hemoglobine (Hb) is een tetrameer bestaande uit 2 koppels van globineketens. Het grootste gedeelte hemoglobine van volwassenen is hemoglobine A (HbA), dat is samengesteld uit 2 alfa- en 2 beta-globulineketens ($\alpha_2\beta_2$). Naast HbA vormt een volwassene nog een kleiner percentage hemoglobine A2 (HbA2) uit 2 alfa- en 2 delta-ketens ($\alpha_2\delta_2$). In de foetale levensfase is hemoglobine F (HbF) het belangrijkste. Hemoglobine F is opgebouwd uit 2 alfa- en 2 gamma-ketens ($\alpha_2\gamma_2$). Na de leeftijd van 3 maanden wordt HbA predominant en vanaf de 6^{de} maand is het HbF nagenoeg verdwenen (zie figuur 1).

Sikkelcelziekte is een multisysteemziekte veroorzaakt door een puntmutatie van glutaminezuur naar valine (Glu6Val) in het 6^{de} codon van de beta-globulineketen in hemoglobine. Hierdoor ontstaat er een hemoglobine variant met een structurele afwijking in de beta-globulineketen, namelijk het HbS. Sikkelcelziekte en HbS danken hun naam aan de typische sikkelvorm van de RBCs. In een gedeëoxygeneerde vorm en wanneer in voldoende hoge concentratie aanwezig kan HbS namelijk gaan polymeriseren (2). Polymerisatie leidt uiteindelijk tot elongatie en beschadiging van de RBCs. Door het verlies van hun biconcave vorm en normale adhesiemoleculen zullen sikkelcellen de kleine bloedvaten sneller gaan occluderen. Daarnaast is er ook sprake van chronische hemolyse. De sikkelcellen zijn fragiel en hebben een gemiddelde levensduur van slechts 15-20 dagen, in vergelijking met 120 dagen voor gezonde RBCs (1).

De HbS variant kan van één of van beide ouders worden overgeërfd. Enkel als het homozygoot wordt overgeërfd van beide ouders of in combinatie met een ander defect ter hoogte van de beta-globulineketen (bv. beta-thalassemie) is er sprake van sikkelcelziekte. Als het heterozygoot wordt overgeërfd van één van beide ouders, spreekt men over dragerschap van sikkelcelziekte of "sikkelceltrait". Naast het HbS blijft ook de normale HbA variant aanwezig in de bloedbaan van deze personen. De HbS concentratie is lager en de zuurstofconcentratie hoger dan bij sikkelcelziekte. De RBCs zullen bijgevolg niet gaan sikkelen en de ziekte blijft veelal asymptomatisch (2).

Hoewel de primaire afwijking in de RBCs ligt, is sikkelcelziekte een multisysteemziekte. De acute complicaties treden voornamelijk op in zuurstofarm milieu als de RBCs zullen sikkelen. Door de interactie tussen sikkelcellen en vaatwand ontstaan er vaso-occlusieve crisissen en ernstige pijnen. Uiteindelijk kan er zelfs sprake zijn van orgaandysfunctie of miltsequestratie. Ten gevolge van functionele asplenie en chronische hemolyse lopen sikkelcelpatiënten ook een verhoogd risico op ernstige infecties met omkapselde bacteriën (4).

Sikkelcelziekte is geassocieerd met zowel een afname van levenskwaliteit als levensverwachting (3). Behandeling van sikkelcelziekte is kostelijk en moeilijk toegankelijk voor patiënten in lagelonenlanden. In Afrika bereikt sikkelcelziekte bij kinderen jonger dan 5 jaar een mortaliteit tot 90%. In het Westen hebben patiënten met sikkelcelziekte een mediane overleving van 60 jaar. Dit is dankzij toegang tot ondersteunende behandelingsmogelijkheden zoals infectiepreventie, frequente bloedtransfusies, chelatietherapie, Hydroxyurea en stamceltransplantatie (1). Hydroxyurea is het enige goedgekeurde geneesmiddel voor sikkelcelziekte en stamceltransplantatie is de enige curatieve therapie (1)(2).

Bloedtransfusies kunnen zowel de levenskwaliteit als levenskwantiteit van sikkelcelpatiënten verbeteren. Toediening van donor RBCs kan de HbA-concentratie en zuurstofconcentratie op peil houden door middel van dilutie van HbS-concentratie onder 30%. Transfusies worden gegeven als eerstelijnsbehandeling bij een acute complicatie of als onderdeel van een chronisch transfusieprogramma. Ze kunnen levensreddend zijn, maar zijn ook niet zonder risico. Een hoge alloimmunisatiegraad wordt gezien bij getransfundeerde sikkelcelpatiënten, waardoor deze patiënten at risk zijn voor het ontwikkelen van een uitgestelde hemolytische transfusiereactie (DHTR) of hyperhemolyse (2). DHTR wordt ondergediagnosticeerd in patiënten met sikkelcelziekte omdat de symptomen worden toegeschreven aan een vaso-occlusief event en de diagnostische testen standaard afwijkend zijn bij patiënten met sikkelcelziekte (7).

Eén van de oorzaken voor alloimmunisatie bij patiënten met sikkelcelziekte is de discrepantie tussen de RBC-antigenen van patiënt en donor. Patiënten zijn vaak van Afrikaanse afkomst, terwijl de meeste donoren van niet-Afrikaanse afkomst zijn. De frequentie van C, E, Kell, Duffy, Jkb en S antigenen is significant lager bij Afrikaanse personen vergeleken met Kaukasische individuen. Systemische inflammatie en een ontregeld immuunsysteem dragen ook bij aan de verhoogde alloimmunisatiegraad bij patiënten met sikkelcelziekte. Nog een andere hypothese is dat bepaalde HLA-antigenen geassocieerd zijn met het vormen van alloantistoffen. Daarnaast geldt dat hoe meer transfusies een patiënt moet ondergaan, hoe groter het risico op alloimmunisatie is (8) (zie figuur 2).

Deze complicaties worden voorkomen door een patiënt niet bloot te stellen aan onbekende bloedgroepantigenen. De meest effectieve manier hiertoe is om eerst alle klinisch relevante RBC-antigenen van ontvanger en donor te bepalen via serologische of moleculaire methoden. Om vervolgens preventief eenheden te selecteren die wat betreft antigeenfenotype volledig compatibel zijn met de ontvanger. Er kan gematcht worden voor ABO en RhD of voor ABO, RhD en Kell of nog uitgebreider. Voor ieder antigeen waarvoor er niet gematcht wordt, bestaat het risico op vorming van alloantistoffen (zie figuur 3). Zo weinig mogelijk verschillende donoren voor éénzelfde patiënt selecteren, is algemeen gezien een goede strategie tegen alloimmunisatie (9).

QUESTION(S)

- 1) Met welke antigenen moeten we rekening houden bij het matchen van RBC-eenheden?
- 2) Gaan we de RBC-antigenen van sikkelcelpatiënten typeren met een serologische (fenotyperen) of moleculaire methode (genotyperen)?
- 3) Wat is de huidige consensus rond bovenstaande vragen?

SEARCH TERMS

- 1) *MeSH Database (PubMed): MeSH term: "Anemia, Sickle Cell [Mesh]", "Erythrocyte Transfusion [Mesh]", "Genotype [Mesh]", "Phenotype [Mesh]", "Blood Group Antigens/analysis [Mesh]", "Blood Group Antigens/immunology [Mesh]"*
- 2) *Pubmed (Medline; from 1966), SUMSearch (<http://sumsearch.uthscsa.edu/>), The National Institute for Clinical Excellence (<http://www.nice.org.uk/>), Cochrane (<http://www.update-software.com/cochrane>)*
- 3) *International organizations: American Society of Hematology (ASH; <https://www.hematology.org/>), International Collaboration for Transfusion Medicine Guidelines (IFCC; <https://www.ictmg.org/>), British Society for Haematology (BSH; <https://b-s-h.org.uk/guidelines/>)*
- 4) *UpToDate Online*

APPRAISAL

1) Met welke antigenen moeten we rekening houden bij het matchen van RBC-eenheden?

De kans op vorming van RBC-alloantistoffen is naast de immunogeniciteit van het antigen ook direct gerelateerd aan de kans op blootstelling aan allogene RBC-antigenen. Het is aannemelijk dat in Afrika de alloimmunisatiegraad lager ligt omwille van een hogere homogeniteit tussen de RBC-antigenen van patiënt en donor. De antigenen C, E, K, Jkb, Fya, Fyb, Lea en S komen significant minder voor op de RBCs van personen van Afrikaanse origine in vergelijking met RBCs van Europese personen. Alloantistoffen tegen Rh en Kell komen het meest frequent voor bij sikkelcelpatiënten en tellen mee voor meer dan 2/3 van alle gevormde alloantistoffen. Daarnaast worden frequent alloantistoffen teruggevonden gericht tegen Duffy (Fya>Fyb), Kidd (Jkb>Jka), Lewis (Lea>Leb) en MNS (M en S). Serologische matchingprogramma's met antisera zijn een succesvolle methode gebleken in de preventie van alloimmunisatie (en DHTR). Volgorde van selectie van antigenen om rekening mee te houden bij transfusie is dus afhankelijk van de antigeenprevalenties binnen zowel donor- als patiëntenpopulatie. Anti-Lewis antistoffen zijn meestal klinisch niet significant (9).

Uit een review van enkele observationele studies (zie tabel 1) blijkt dat de alloimmunisatiegraad bij sikkelcelpatiënten ongeveer 18-47% of 1,7-3,9 antistoffen per 100 toegediende bloedeenheden bedraagt. De alloimmunisatiegraad daalt van 18-47% naar 5-24% (0,26-0,50 antistoffen per 100 eenheden) bij sikkelcelpatiënten die bloedeenheden krijgen toegediend gematcht voor C, E en Kell. Dit percentage zakt verder naar 0-7% (of $\leq 0,10$ antistoffen per 100 eenheden) na uitgebreid matchen voor Duffy, Kidd en MNS. Gezien autoantistoffen meer voorkomen bij patiënten die reeds alloantistoffen hebben gevormd, biedt uitgebreid fenotyperen bijkomend voordeel. Hoe minder alloimmunisatie optreedt, hoe minder productie van autoantistoffen in deze populatie. Omdat de vorming van alloantistoffen onder andere afhankelijk is van het aantal toegediende transfusies en van andere mogelijke "confounders", is het rapporteren van prevalentie alleen zonder bijkomende informatie onbetrouwbaar. De meeste studies hebben slechts beperkte evidentie omwille van het retrospectieve opzet. Eveneens worden eventuele transfusiereacties (DHTR) zeldzaam, inconsistent en inadequaet gemeld waardoor de impact van gelimiteerd versus uitgebreid matchen inconclusief blijft (10).

Wilkinson et al. (US) deden onderzoek op de eigen voorraad bestaande uit 335 eenheden: 73% Kaukasische, 3% Spaanse, 3% Afrikaanse, 6% Aziatische, 1% inheemse en 14% multi-etnische donoren. Ze vonden voor een groep van 70 sikkelpatiënten voor iedere patiënt gemiddeld 96 RBC-eenheden gematcht op basis van ABO, D, C, c, E, e en K. Dit werden 34 RBC-eenheden met uitbreiding voor Fya en Fyb. 16 RBC-eenheden blijven over na matchen voor Jka, Jkb, S en s. In het kader van preventie van alloimmunisatie, zou prospectief matchen voor minimum RhCE en Kell geïmplementeerd moeten worden in alle nationale richtlijnen (9). Naast het feit dat donor RBCs gematcht moeten zijn voor Rh en Kell, moeten de eenheden ook ABO compatibel, HbS negatief en minder dan 10 dagen oud zijn. Het meest voorkomende Rh fenotype bij sikkelpatiënten is D+C-E-c+e+, maar donoren met ditzelfde fenotype zijn meestal van Afrikaanse origine en hebben bijgevolg meer kans om drager te zijn van HbS. Door deze problemen met beschikbaarheid van D+C-E-c+e+, worden vaak bloedeenheden met D-C-E-c+e+ vrijgegeven. Voorziening van C en E negatief bloed van Europese donoren aan sikkelpatiënten, doet de voorraad aan RhD negatieve bloedeenheden slinken (11). Matchen voor andere antigenen wordt meestal uitgevoerd eens alloimmunisatie is opgetreden. Patiënten die antistoffen hebben gevormd, hebben immers meer risico op het ontwikkelen van nieuwe alloantistoffen (12). Dit gebeurt enkel als de tijd die hiervoor nodig is niet in het nadeel van de patiënt is (11).

In 2017 verscheen er een Amerikaans studie in de literatuur van Gehrie et al. die de kosten van profylactisch matchen van RBC-eenheden vergeleek met de kosten van matchen na alloimmunisatie. Hiervoor werd er een economisch model opgesteld aan de hand van een reeks inputparameters lopend over een periode van 10 jaar (zie tabel 2). Bovendien werd er binnen het model onderscheid gemaakt tussen gelimiteerd en uitgebreid matchen (11 antigenen). Deze analyse toonde een meerprijs van ongeveer \$765 miljoen voor profylactisch matchen van C, E en K ten opzichte van matchen na alloimmunisatie voor dezelfde antigenen. Dit zou wel leiden tot preventie van 2.072 alloimmunisatie events. Profylactisch matchen voor het uitgebreide panel van 11 antigenen zou ongeveer \$1,86 miljard meer kosten dan uitgebreid matchen na alloimmunisatie. Dit zou tot 2.424 alloimmunisatie events kunnen voorkomen. Omgerekend kost preventie van één alloimmunisatie event (\$460.000) ongeveer evenveel als de totale gezondheidszorgkost van één sikkelcelpatiënt (13).

Veel centra melden uit eigen ervaring dat uitgebreid matchen de incidentie van alloimmunisatie significant doet dalen. Toch weigeren sommige centra om dit preventief te doen en doen dit enkel na ontwikkeling van een eerste antistof. Volgens deze centra is er onvoldoende evidentie om de kost van uitgebreid fenotyperen te verantwoorden en wordt beschikbaarheid van eenheden dan het grootste probleem (7). Bovendien geeft herhaaldelijke blootstelling aan RBC-alloantigenen maar bij een beperkt deel van de patiëntenpopulatie alloimmunisatie. Men zou hier kunnen uitgaan van het bestaan van een "responder" populatie. De "responder" populatie is een groep van mensen bij wie het humorale immuunsysteem makkelijker activeerbaar is. De provisie van kostelijke getypeerde bloedeenheden aan patiënten die mogelijks geen antistoffen vormen na toedieningen van gewone RBCs, maakt profylactisch fenotyperen financieel een minder interessante optie. Toekomstig onderzoek is gericht op het opstellen van een bruikbare en betrouwbare "screeningsassay" die ons in staat stelt om voor de individuele patiënt voorafgaand aan bloedtransfusie een inschatting te maken op het alloimmunisatie risico. Een simpelere manier om deze "responder" populatie te identificeren in afwezigheid van zo een "screeningsassay" is om alloimmunisatie af te wachten om vervolgens over te schakelen op uitgebreid matchen. In de meeste gevallen zal een eerste antistof zich namelijk ontwikkelen zonder klinisch significante reactie (13).

- 2) Gaan we de RBC-antigenen van sikkelcelpatiënten serologisch typeren (fenotyperen) of moleculair typeren (genotyperen)?

Typering van RBC-antigenen met behulp van hemagglutinatie is de gouden standaard. Na de ontdekking van het ABO bloedgroepsysteem in het begin van de 20^{ste} eeuw, zijn er al meer dan 300 bloedgroepantigenen beschreven binnen 35 bloedgroepsystemen (14). Van de meeste van deze antigenen is de moleculaire basis erachter gekend. Behalve voor de ABO en Rh bloedgroepen worden bloedgroepantigenen gecodeerd door “single nucleotide polymorfismen” (SNPs). Het genotype voorspelt het fenotype, maar detecteert niet rechtstreeks de antigenexpressie. De meest frequente polymorfismen worden opgespoord, maar zeldzame “silencing” allelen kunnen resulteren in vals positieve resultaten. Implementatie van RBC-genotypering houdt in dat dit geaccepteerd kan worden zonder dat er serologische bevestiging nodig is. De studie van Casas et al. toont aan dat DNA-gebaseerde bepalingen goed correleren met serologische bepalingen ($R^2=0,9997$). Talrijke moleculaire testen werden reeds ontwikkeld (15). Een voorbeeld is de “RBC-FluoGene vERYfy” kit van de firma Inno-train. Dit is een “TaqMan Real-Time PCR” die volgende antigenen kan typeren: 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).

De meeste centra zullen uitgebreid fenotyperen met behulp van serologische fenotypering, maar moleculaire genotypering kan ook geïmplementeerd worden als primaire methode. Deze laatstgenoemde methode includeert onder andere opsporing van de GATA-mutatie. Mismatches voor Fyb is toegelaten bij patiënten met een GATA-mutatie, vaak aanwezig in de Afro-Amerikaans bevolking (> 90%) en resulterend in expressie van Fyb op andere weefselcellen maar niet op de RBCs. Patiënten die over een GATA-mutatie beschikken, hebben dus geen risico op alloïmmunisatie tegen Fyb (14). Indien aan de personen uit de studie van Wilkinson et al. ook Fyb positieve eenheden mogen worden gegeven, verhoogt dat het aantal compatibele eenheden van 34 naar 90 voor Fya en Fyb compatibiliteit en van 16 naar 37 voor uitgebreid matches (9).

Naar schatting heeft tot 1% van de sikkelcelpatiënten het U negatief fenotype (11). De antigenen van het MNS bloedgroepsysteem zijn belangrijk in de klinische praktijk en zijn in staat om DHTR of HDFN uit te lokken. Patiënten met een GYPB-deletie zijn negatief voor S, s en U antigenen. Patiënten met een mutatie in exon 5 of intron 5 van het GYPB-gen hebben een zwakke expressie van het U antigeen met afwezigheid van het S en s antigeen op het oppervlak van hun RBCs. Deze veranderingen in het GYPB-gen komen voornamelijk voor in de Afrikaanse populatie. Patiënten met het S-s-U- en S-s-Uvar fenotype kunnen anti-U alloantistoffen vormen na toediening van U positieve RBCs met ernstige transfusiereacties tot gevolg. Donoren met U negatief fenotype zijn moeilijk te vinden, alsook anti-U antisera. De anti-U antisera die op de markt te vinden zijn, zijn vaak onvoldoende kwalitatief om de U variant met zwakkere expressie te karakteriseren. Het vals negatief fenotyperen van het U antigeen is te vermijden in de groep van donoren, aangezien hun bloed dan verkeerdelijk aan U negatieve patiënten kan gegeven worden (16). Momenteel wordt er geen U negatief bloed gegeven aan patiënten zonder anti-U alloantistoffen. Het is niet geweten hoe frequent U negatieve patiënten alloantistoffen maken tegen U positief bloed. Daarbij is slechts 1% van de transfusies bij sikkelcelpatiënten aan U negatieve personen (11).

Ondanks serologische matchingprogramma's worden toch verschillende gevallen van alloïmmunisatie gemeld. Het falen van serologische matchingprogramma's wordt toegeschreven aan de aanwezigheid van Rh varianten (13). Varianten zijn frequent in personen van Afrikaanse afkomst. Hui et al. toonden tot 20% Rh varianten of een combinatie van varianten aan in een populatie van 492 (Rh) gegenotypeerde sikkelcelpatiënten (17). Alloïmmunisatie wordt uitgelokt wanneer iemand met een incompleet of partieel antigeen wordt blootgesteld aan het compleet antigeen tijdens transfusie of zwangerschap. Tot op heden is het echter nog onduidelijk welke varianten er alloïmmunisatie kunnen induceren en welke antistoffen klinisch relevant zullen zijn (14).

Wanneer na matches voor Rh antigenen toch onverklaarbare Rh antistoffen worden gevonden, wordt genotypering voor Rh varianten aangeraden. “High-resolution” genotypering kan varianten van RhD en RhCE detecteren, die niet standaard getypeerd worden (14). “High-resolution” genotypering (bv. “DNA-microarray) waarbij grote aantallen allelen worden nagekeken binnen één analyse, blijft de beste methode om Rh varianten te detecteren (12). Rh antistoffen tegen hoogfrequente Rh antigenen lijken op het panagglutinatiëpatroon van autoantistoffen. Dankzij “High-resolution” genotypering weten we dat veel autoantistoffen eigenlijk alloantistoffen tegen polymorfe allelen van het Rh bloedgroepsysteem zijn (10).

Aangezien niet alle patiënten met een RhD variant anti-D zullen ontwikkelen na transfusie met RhD positieve eenheden, is de vraag of we RhD negatieve eenheden moeten voorzien? Het voorzien van RhD negatieve eenheden brengt een aantal nadelige gevolgen met zich mee. Het eerste gevolg is een depletie van de voorraad RhD negatief bloed. Een ander gevolg is de verhoogde expositie aan andere antigenen aanwezig op de RhD negatieve RBCs van Kaukasische donors. Fya, Jkb en S antigenen zijn gerelateerd aan een groter risico op alloimmunisatie en DHTR in vergelijking met de RhD variant. RhD varianten komen vaak samen voor met RhCE varianten. Het is niet geweten of RhCE varianten alloimmunisatie kunnen veroorzaken. Het is tot nog toe onbekend of in aanwezigheid van verschillende varianten de ene variant het missende epitop van de andere variant compenseert (12). Dezan et al. onderzochten 42 patiënten met abnormale Rh antistoffen. Moleculaire analyse wees uit dat 62% serologisch verkeerd geïnterpreteerd werd. RhD negatieve eenheden werden gegeven aan patiënten zonder risico op anti-D alloimmunisatie met een groter risico op sensitisatie voor Fya, S en Jkb antigenen en voorraaddpletie. Rh positieve eenheden werden toegediend aan patiënten met allo- in plaats van autoantistoffen tegen Rh met groter risico op DHTR en slechte transfusie-opbrengst (18). Momenteel bestaat er nog geen evidentie voor enig effect van profylactisch Rh genotyperen op allo- en autoimmunisatie of DHTR. Noch bestaan er vergelijkende studies tussen profylactisch genotyperen versus fenotyperen (10).

Het uitvoeren van een Rh genotype wordt gelimiteerd door beschikbaarheid van donoren en kostprijs (14). Genotypisch Rh matchen lijkt een rationele aanpak om alloimmunisatie bij patiënten met sikkelcelziekte te voorkomen. De logistieke haalbaarheid hiervan werd (recentelijk) voor een Amerikaans donorcentrum door middel van een wiskundig model aangetoond. Chou et al. demonstreerden dat er tot 25% meer donaties vanuit de Afrikaanse donorpopulatie nodig zijn om genotypisch compatibele bloedproducten aan 857 sikkelcelpatiënten te kunnen garanderen (19). Deze situatie kunnen we moeilijk vergelijken met de situatie binnen België omdat we in België quasi (nog) geen donoren van Afrikaanse origine hebben.

De kosten van serologische, noch moleculaire typering zijn ten laste van de patiënt. Een serologische typering is goedkoper dan een moleculaire typering (zie tabel 3). Moleculaire typering en testen mogen in België ook aangerekend worden aan het RIZIV in geval van chronische transfusienood bij patiënten met congenitale hemolytische aandoeningen, zoals bij sikkelcelziekte. Ze worden gezien de diversiteit aan Rh allelen als complementair beschouwd aan serologisch matchen tussen patiënt en donor. De accurateerheid is afhankelijk van het vermogen om zeldzame “silencing nucleotide changes” terug te vinden. Het zal niet lang meer duren vooraleer “next generation sequencing” de “DNA-microarrays” zal vervangen met een betere accurateerheid, efficiëntie en kostprijs (20).

Kortom, moleculaire typering biedt in sommige situaties voordelen ten opzichte van hemagglutinatie en is geïndiceerd in volgende situaties: bij recente transfusie (< 3m) of aanwezigheid van interfererende antistoffen, om informatie te verkrijgen over RBC-antigenen waar geen antisera beschikbaar voor zijn, bij serologische discrepanties (bv. zwakke reacties) of detectie van “silencing genes” (bv. GATA-mutatie), bij identificatie van onverklaarbare (Rh) antistoffen of om het risico op hemolytische ziekte van de pasgeborene (HDFN) te kunnen inschatten. Voor serologische testen is er daarenboven altijd een vers staal vereist. De voordelen van fenotypering zijn: goedkoper dan genotypering, korte TAT, rechtstreekse antigendetectie en makkelijk uitvoerbaar omdat er geen speciale apparatuur nodig is (21).

3) Wat is de huidige consensus rond bovenstaande vragen?

De richtlijn van “American Society of Hematology” (ASH) raadt aan om sikkelcelpatiënten zo vroeg mogelijk uitgebreid te fenotyperen of genotyperen. Een uitgebreide typering houdt in: typeren voor C, c, E, e, K, Jka, Jkb, Fya, Fyb, M, N, S, s. Genotypering wordt verkozen boven fenotypering omdat het accurater is in de bepaling van het C en Fyb antigenen. Daarnaast raadt ASH aan om preventief te matchen voor Rh en Kell. Bij detectie van (allo)antistoffen tegen Rh antigenen ondanks toediening van Rh compatibel bloed, moet men bedacht zijn op de aanwezigheid van Rh varianten. Uitgebreid matchen voor Jka, Jkb, Fya, Fyb, S en s wordt aanbevolen vanaf het moment dat alloimmunisatie is opgetreden. Sikkelcelpatiënten waarbij er sprake is van een GATA-mutatie, moeten geen Fyb negatieve eenheden krijgen toegediend. Sikkelcelpatiënten waarbij sprake is een partieel C antigen, moeten worden getransfundeerd met C negatieve eenheden om allo-anti-C te voorkomen (22).

Zowel de experten van “International Collaboration for Transfusion Medicine Guidelines” (ICTMG) als van “British Society for Haematology” (BSH) raden aan om bij sikkelcelpatiënten een uitgebreide fenotypering of genotypering te doen nog voor de eerste transfusie wordt toegediend. Genotypering geniet de voorkeur bij deze patiënten omwille van de betere accuraatheid wat betreft Rh varianten. Als patiënten negatief typeren voor het S en s antigen moet er worden nagegaan of die patiënten ook negatief typeren voor het U antigen. Naast ABO en RhD wordt primair matchen voor RhCE en Kell antigenen aangeraden. De ICTMG-richtlijn adviseert ook om na alloimmunisatie preventief te matchen voor C, c, E, e, K, Fya, Fyb, Jka, Jkb, S, s (23).

Het bloedtransfusiebeleid in Nederland stelt dat transfusie-afhankelijke patiënten met sikkelcelziekte zo vroeg mogelijk voor Rh, Kell, Duffy, Kidd, M, S en s bloedgroepantigenen getypeerd moeten worden. Als patiënten negatief typeren voor het S en s antigen moet er worden nagegaan of die patiënten ook negatief typeren voor het U antigen. Bij het vaststellen van het Rh fenotype dient men alert te zijn op het voorkomen van Rh varianten (bv. zwakke reacties met antisera gericht tegen de Rh antigenen). Uitgebreidere Rh genotypering is dan raadzaam. Dit is ook het geval bij detectie van (allo)antistoffen tegen Rh antigenen ondanks toediening van Rh compatibel bloed. C, c, E, e, Kell en Fya compatibel bloed dient geselecteerd te worden bij patiënten gekend met een hemoglobinopathie. Zo mogelijk wordt er ook Jkb, S, s compatibel bloed gegeven, in volgorde van belang, ter preventie van alloantistofvorming. Matchen voor s is in verband met de geringe beschikbaarheid van eenheden vaak niet mogelijk en wordt dus ook niet als standaard geadviseerd (24). Mede gezien haar complementbindend vermogen verdient anti-Jka vorming aandacht bij de afweging van een gepaste matchingsstrategie (25).

Het Rode Kruis-Vlaanderen (RKV), het referentiecentrum in België, beveelt aan om sikkelcelpatiënten uitgebreid te typeren bij diagnose. Dit kan gaan om een serologisch of moleculaire typering. Bij voorkeur wordt de typering moleculair uitgevoerd behalve voor de ABO en RhD antigenen. Daarbij moet er gedacht worden aan de aanwezigheid van Rh varianten indien er een zwak positief testresultaat voor het Rh fenotype wordt bekomen. Alle getypeerde antigenen worden gerapporteerd, maar enkel met de klinisch relevante antigenen moet rekening worden gehouden. Dat wil zeggen dat er preventief gematched wordt voor volgende antigenen: Rh, Kell, Duffy, Kidd, S en s. In de meeste richtlijnen wordt niet gespecificeerd of “Type & Screen” (T&S) voldoende is. RKV raadt aan om enkel kruisproef compatibel bloed te transfunderen. Omdat genotypering van Rh varianten geen standaard bepaling is, wordt aanwezigheid van eventuele Rh antistoffen of antistoffen tegen hoogfrequente antigenen opgespoord door deze kruisproef.

Deze nationale richtlijnen zijn voornamelijk gebaseerd op een consensus van experts. Internationaal is er geen consensus over het transfusiebeleid bij sikkelcelpatiënten. Na rondvraag bij enkele laboratoria in Vlaamse ziekenhuizen blijkt ook dat onze huidige richtlijnen variabel zijn (zie tabel 4). In het 1^{ste} ziekenhuislaboratorium wordt er profylactisch gematcht voor Rh en Kell. Nadat er minstens één alloantistof is gevormd, zal er een uitgebreide genotypering gebeuren en zal er bijkomend gematcht worden voor Fya, Fyb, Jka, Jkb, S en s. Bij een ander laboratorium volgt uitgebreid profylactisch matchen na het fenotyperen van de patiënt op moment van diagnose. Bij 3 van de 5 ondervraagde ziekenhuislaboratoria wordt een genotypering uitgevoerd bij diagnose en wordt er vanaf dat moment uitgebreid profylactisch gematcht. Bij het 6^{de} en laatst ondervraagde ziekenhuis wordt genotypering en uitgebreid profylactisch matchen uitgesteld totdat blijkt dat de patiënt een “responder” type is en er dus effectief bewijs van alloimmunisatie is opgetreden.

Samengevat kan er gekozen worden voor de meest patiëntveilige optie waarbij het genotype wordt vastgesteld op moment van diagnose en zo nodig genotypering van de Rh antigenen gebeurt. Eens het volledige genotype gekend is, wordt er vervolgens zo uitgebreid mogelijk gematcht voor alle klinisch significante antigenen ter preventie van alloimmunisatie. Een andere mogelijkheid is om de patiënt eerst te gaan fenotyperen. Er wordt pas gegenotypeerd als blijkt dat de patiënt het Fya- Fyb- of S- s- fenotype heeft. Daarna moet er worden gekozen om vanaf het begin uitgebreid te matchen of enkel preventief te matchen voor Rh en Kell met uitbreiding na alloimmunisatie. Het is economisch gezien interessanter om te wachten met uitgebreid te matchen tot na alloimmunisatie. Er kan wel al gestart worden met matchen voor Rh en Kell om zo de antigenen met de grootste immunogeniciteit uit te schakelen. De goedkoopste optie is om enkel actie te ondernemen, te genotyperen en (uitgebreid) te matchen, nadat er effectief alloantistoffen zijn aangetoond bij de patiënt. Zolang er geen nationale richtlijnen zijn, bepaalt ieder laboratorium zijn eigen manier van aanpakken binnen de range van hun mogelijkheden. Het lijkt logisch dat de laboratoria zullen kiezen voor de meest patiëntveilige optie aangezien de testen niet ten koste van de patiënt zijn, totdat er meer restricties worden opgelegd.

TO DO/ACTIONS

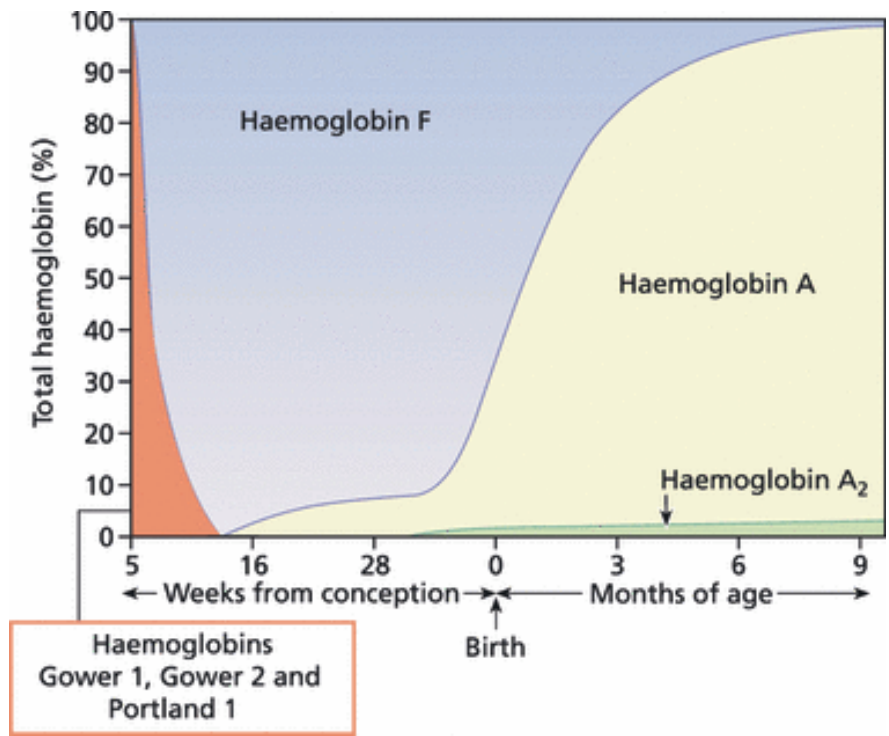
- 1) Grootschalig nationaal economisch onderzoek
- 2) Opstellen van nationale richtlijnen
- 3) Studies uitvoeren gericht op “outcome”
- 4) Ontwikkelen van een goede screeningstest
- 5) Verdere implementatie van Rh genotypering
- 6) Wat is de rol van NGS in de toekomst?

RELEVANT EVIDENCE/REFERENCES

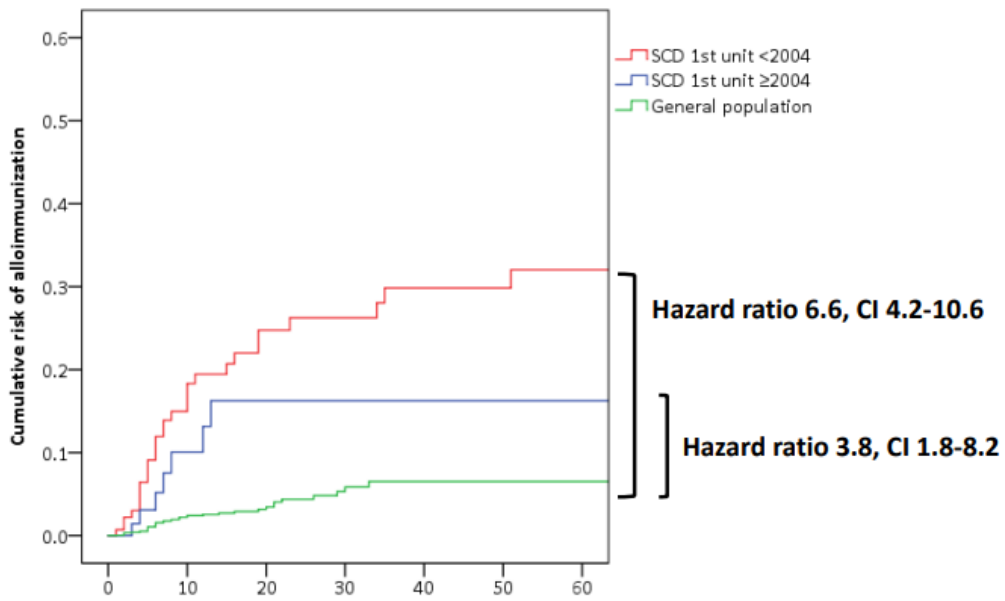
1. Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sick Cell Disease. Longo DL, editor. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Apr 20 [cited 2022 Jun 11];376(16):1561–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28423290/>
2. Azar S, Wong TE. Sick Cell Disease: A Brief Update. *Med Clin North Am* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2022 Jun 11];101(2):375–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28189177/>
3. Angelucci E, Matthes-Martin S, Baronciani D, Bernaudin F, Bonanomi S, Cappellini MD, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: indications and management recommendations from an international expert panel. *Haematologica* [Internet]. 2014 May 1 [cited 2022 Jun 11];99(5):811–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24790059/>
4. Luteijn AJ, Wierenga KJJ. SIKKELCELZIEKTE. *Bijblijven*. 2015 Sep;31(7):510–23.
5. Wastnedge E, Waters D, Patel S, Morrison K, Goh MY, Adeyoye D, et al. The global burden of sickle cell disease in children under five years of age: a systematic review and meta-analysis. *J Glob Health* [Internet]. 2018 [cited 2022 Jun 11];8(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30574296/>
6. Gulbis B, Lê PQ, Ketelslegers O, Dresse MF, Adam AS, Cotton F, et al. Neonatal Screening for Sick Cell Disease in Belgium for More than 20 Years: An Experience for Comprehensive Care Improvement. *Int J neonatal Screen* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2022 Jun 11];4(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33072957/>
7. Chou ST, Westhoff CM. Molecular biology of the Rh system: clinical considerations for transfusion in sickle cell disease. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr* [Internet]. 2009 [cited 2022 Jun 11];178–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20008197/>
8. Davis BA, Allard S, Qureshi A, Porter JB, Panchar S, Win N, et al. Guidelines on red cell transfusion in sickle cell disease. Part I: principles and laboratory aspects. *Br J Haematol* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2022 Jun 11];176(2):179–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28092109/>
9. Chou ST, Liem RI, Thompson AA. Challenges of alloimmunization in patients with haemoglobinopathies. *Br J Haematol* [Internet]. 2012 Nov [cited 2022 Jun 11];159(4):394–404. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23034087/>
10. Fasano RM, Meyer EK, Branscomb J, White MS, Gibson RW, Eckman JR. Impact of Red Blood Cell Antigen Matching on Alloimmunization and Transfusion Complications in Patients with Sick Cell Disease: A Systematic Review. *Transfus Med Rev* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2022 Jun 11];33(1):12–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30122266/>
11. Rees DC, Robinson S, Howard J. How I manage red cell transfusions in patients with sickle cell disease. *Br J Haematol* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2022 Jun 11];180(4):607–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29377071/>
12. Noizat-Pirenne F, Tournamille C. Relevance of RH variants in transfusion of sickle cell patients. *Transfus Clin Biol* [Internet]. 2011 Dec [cited 2022 Jun 11];18(5–6):527–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22024128/>
13. Gehrie EA, Ness PM, Bloch EM, Kacker S, Tobian AAR. Medical and economic implications of strategies to prevent alloimmunization in sickle cell disease [Internet]. Vol. 57, *Transfusion*. Transfusion; 2017 [cited 2022 Jun 11]. p. 2267–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28653325/>
14. Fasano RM, Chou ST. Red Blood Cell Antigen Genotyping for Sick Cell Disease, Thalassemia, and Other Transfusion Complications. *Transfus Med Rev* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2022 Jun 11];30(4):197–201. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27345938/>
15. Casas J, Friedman DF, Jackson T, Vege S, Westhoff CM, Chou ST. Changing practice: red blood cell typing by molecular methods for patients with sickle cell disease. *Transfusion* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2022 Jun 11];55(6 Pt 2):1388–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25573464/>
16. Faria MA, Martins ML, Schmidt LC, Malta MCF da S. Molecular analysis of the GYPB gene to infer S, s, and U phenotypes in an admixed population of Minas Gerais, Brazil. *Rev Bras Hematol Hemoter* [Internet]. 2012 [cited 2022 Jun 11];34(3):212–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23049422/>

17. Hui YMT, Gurung K, Layton DM, Ibidapo M, Grimsley S, Regan F. Sick cell disease patients in two London trusts: Genotyping including RH variants. *Transfus Med* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2022 Jun 11];32(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34850464/>
18. Dezan MR, Ribeiro IH, Oliveira VB, Vieira JB, Gomes FC, Franco LAM, et al. RHD and RHCE genotyping by next-generation sequencing is an effective strategy to identify molecular variants within sickle cell disease patients. *Blood Cells Mol Dis* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2022 Jun 11];65:8–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28388467/>
19. Dinardo CL, Kelly S, Dezan MR, Ribeiro IH, Castilho SL, Schimidt LC, et al. Diversity of RH and transfusion support in Brazilian sickle cell disease patients with unexplained Rh antibodies. *Transfusion* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2022 Jun 11];59(10):3228–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31408202/>
20. Reid ME, Hipsky CH, Hue-Roye K, Hoppe C. Genomic analyses of RH alleles to improve transfusion therapy in patients with sickle cell disease. *Blood Cells Mol Dis* [Internet]. 2014 [cited 2022 Jun 11];52(4):195–202. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24309423/>
21. Westhoff CM. Blood group genotyping. *Blood* [Internet]. 2019 Apr 25 [cited 2022 Jun 11];133(17):1814–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30808639/>
22. Chou ST, Alsawas M, Fasano RM, Field JJ, Hendrickson JE, Howard J, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: transfusion support. *Blood Adv* [Internet]. 2020 Jan 28 [cited 2022 Jun 11];4(2):327–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31985807/>
23. Trompeter S, Massey E, Robinson S. Position paper on International Collaboration for Transfusion Medicine (ICTM) Guideline “Red blood cell specifications for patients with hemoglobinopathies: a systematic review and guideline.” *Br J Haematol* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2022 Jun 11];189(3):424–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31961946/>
24. Nederlandse Internisten Vereniging. Bloedtransfusiebeleid [Internet]. 2019 [cited 2022 Jun 11]. Available from: https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/bloedtransfusiebeleid/startpagina_-_bloedtransfusiebeleid.html
25. Evers D, van der Bom JG, de Haas M, Middelburg RA, Zwaginga JJ. Rodebloedcel-allo-immunisatie: vóórkomen en voorkomen. *NTVH* [Internet]. 2019 [cited 2022 Jun 11];16:157–63. Available from: <https://www.ntvh.nl/journal-article/rodebloedcel-allo-immunisatie-voorkomen-en-voorkomen/>
26. Ryan K, Bain BJ, Worthington D, James J, Plews D, Mason A, et al. Significant haemoglobinopathies: guidelines for screening and diagnosis. *Br J Haematol* [Internet]. 2010 Apr 1 [cited 2022 Jun 12];149(1):35–49. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2141.2009.08054.x>
27. Sins JWR, Biemond BJ, van den Bersselaar SM, Heijboer H, Rijnveld AW, Cnossen MH, et al. Early occurrence of red blood cell alloimmunization in patients with sickle cell disease. *Am J Hematol* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2022 Jun 12];91(8):763–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajh.24397>
28. Linder GE, Chou ST. Red cell transfusion and alloimmunization in sickle cell disease. *Haematologica* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2022 Jun 12];106(7):1805–15. Available from: <https://haematologica.org/article/view/haematol.2020.270546>
29. Chou ST, Fasano RM. Management of Patients with Sickle Cell Disease Using Transfusion Therapy: Guidelines and Complications. *Hematol Oncol Clin North Am* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2022 Jun 12];30(3):591–608. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27112998/>
30. Kacker S, Ness PM, Savage WJ, Frick KD, Shirey RS, King KE, et al. Cost-effectiveness of prospective red blood cell antigen matching to prevent alloimmunization among sickle cell patients. *Transfusion* [Internet]. 2014 Jan [cited 2022 Jun 12];54(1):86–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23692415/>

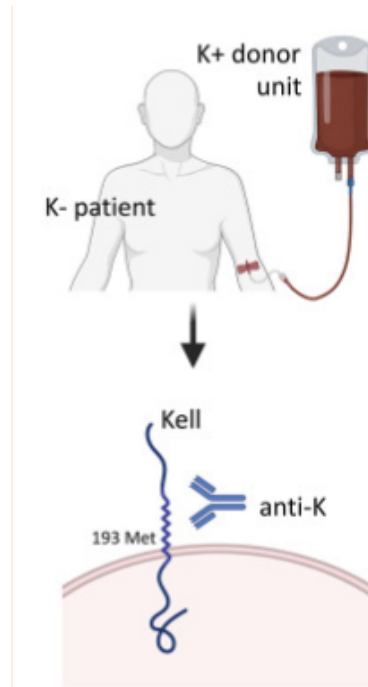
ATTACHMENTS



Figuur 1: Expressie van hemoglobine doorheen de verschillende levensfases (26)



Figuur 2: Cumulatieve risico op alloimmunisatie (27)



Figuur 3: RBC-antigen mismatch (28)

Tabel 1: RBC-antigen matching en alloimmunisatie (29)

Study	N	Total Units Transfused		Patients with Alloantibodies (%)	Rate (Alloantibody per 100 Units)
		Matching			
Ambruso et al, ⁸⁷ 1987	12	492	ABO, D	75	3.5
Rosse et al, ⁸⁸ 1990	1044	n/a	ABO, D	27	n/a
Vichinsky et al, ⁸⁹ 1990	107	1711	ABO, D	30	3.9
Aygun et al, ⁹⁰ 2002	140	3239	ABO, D	37	n/a
Castro et al, ⁹¹ 2002	351	8939	ABO, D	29	n/a
Sakhalkar et al, ⁹² 2005	387	14,263	ABO, D	31	1.7
Vichinsky et al, ⁹³ 2001	61	1830	Limited (C, E, K)	11	0.50
Sakhalkar et al, ⁹² 2005	113	2354	Limited (C, E, K)	5	0.26
O'Suoji et al, ⁹⁴ 2013	180	n/a	Limited (C, E, K)	14	n/a
DeBaun et al, ⁴⁴ 2014	90	3236	Limited (C, E, K)	4.5	0.28
Tahhan et al, ⁹⁵ 1994	40	608	Extended matching ^a	0	0
Lasalle-Williams et al, ⁹⁶ 2011	99	6946	Extended matching ^b	7	0.10
Chou et al, ⁷⁵ 2013	182	44,482	Limited (C, E, K) from African American donors	44	0.33

Abbreviation: n/a, not available.

^a C/c, E/e, K, Fya, Fyb, S.

^b C/c, E/e, K, Fya, Jka, Jkb.

Data from Refs.^{44,75,87-96}

Tabel 2: Inputparameters (30)

Input Parameter	Base-Case Value (Range)
Initial Testing	
Cost: ABO Type	\$7.71 (5.78, 9.64)
Cost: Rh Type	\$7.71 (5.78, 9.64)
Cost: Antibody Screen	\$14.95 (11.21, 18.69)
Cost: Antibody Identification (for patients with positive screen only)	\$24.77 (18.58, 30.96)
Cost: Initial RBC Antigen Phenotyping (14-antigen) ^a	\$364 (273, 455)
Pre-transfusion Testing/Matching	
Cost: Leukoreduced RBC unit	\$198.87 (149.15, 248.59)
Cost: ABO Type	\$7.71 (5.78, 9.64)
Cost: Rh Type	\$7.71 (5.78, 9.64)
Cost: Antibody Screen	\$14.95 (11.21, 18.69)
Cost: Antibody Identification (for patients with positive screen only)	\$24.77 (18.58, 30.96)
Cost: Direct Antiglobulin Test (for patients with positive screen only)	\$7.71 (5.78, 9.64)
Cost: Elution (for patients with positive DAT only)	\$24.77 (18.58, 30.96)
Cost: Adsorption Study (for patients with positive screen indicating AutoAB only) ^b	\$24.77 (18.58, 30.96)
Cost: Electronic Compatibility Testing (for patients with negative screen)	\$14.95 (11.21, 18.69)
Cost: AHG Compatibility Testing (for patients with positive screen)	\$24.77 (18.58, 30.96)
Cost: Negative Antigens (per antigen negative, per unit)	\$80 (60, 100)
Post-transfusion Testing	
Cost: DHTR Hospitalization	\$1392.09 (1044.07, 1740.11)
Cost: Antibody Screen	\$14.95 (11.21,18.69)
Cost: Antibody Identification (for patients with positive screen only)	\$24.77 (18.58,30.96)
Cost: Direct Antiglobulin Test (for patients with positive screen only)	\$7.71 (5.78,9.64)
Cost: Elution (for patients with positive DAT only)	\$24.77 (18.58,30.96)
Cost: Adsorption Study (for patients with positive screen indicating AutoAB only)	\$24.77 (18.58,30.96)
Alloimmunization Rate	
Portion of Patients Experiencing Alloimmunization Risk (portion of "responders")	30% (25, 35)
Matching ABO, D Only (among "responders", per 100 units transfused)	3.27 (1-5)
Percent Reduction in Alloimmunization Risk from Limited Matching (ABO, D, C, E, K)	85% (75-95)
Percent Reduction in Alloimmunization Risk from Extensive Matching	99% (90-100)
Portion of Patients with Positive DAT (among those with positive screen)	25% (15-35)
DHTR	
Portion of alloimmunization events leading to DHTRs (Pediatric/Adult)	17.3/3.4 (15-20/1-5)
Patient/Background Characteristics	
Portion of initial cohort of patients with transfusion and AlloAb history	Varies by age
Annual SCD Incident Patient Population (National) ^c	1674 (1256, 2093)
Initial Prevalent SCD Patient Population	85000 (72000, 98000)
Portion of Pediatric SCD Patients Undergoing Chronic Transfusion Therapy	4.67% (2, 6)
Portion of SCD Patients Undergoing Chronic Transfusion Therapy (over lifetime)	10% (5, 15)
Transfusion Sessions per Year for Chronic Therapy	12 (6-20)
Units per Simple Transfusion Session (Pediatric Patients)	1 (1-3)
Units per Exchange Transfusion Session (Pediatric Patients)	8 (6-12)
Portion of Chronically Transfused Pediatric Patients Undergoing Exchange Transfusion	64.3% (40-80)
Units per Simple Transfusion Session (Adult Patients)	2 (2-4)
Units per Exchange Transfusion Session (Adult Patients)	10 (8-14)
Portion of Chronically Transfused Adult Patients Undergoing Simple Transfusion	50% (40-60)
Age and Sex-specific Mortality Rate	Varies by age, sex

Note: All costs are expressed in 2012 US\$.

Tabel 3: Typeringen volgens prestatiecode

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	/

Tabel 4: Rondvraag bij 6 Vlaamse ziekenhuislaboratoria

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