

Transfusieadviezen na transplantatie: behoefte aan meer eenduidigheid in de CBO-richtlijn

Transfusion advice after transplantation: need for more clarity in the CBO consensus

dr. T. Netelenbos¹ en dr. J.J. Zwaginga¹

Samenvatting

Bij hematologische stamceltransplantatiepatiënten wordt frequent 'over de bloedgroep heen' getransplanteerd. In de recente CBO-richtlijn over bloedtransfusie is er, ondanks behoefte van ziekenhuizen die niet elke dag met stamceltransplantatiepatiënten te maken hebben, geen eenduidig advies over welk product, wanneer aan wie te geven. De risico's van bloedgroep major- en minor-incompatibiliteit na stamceltransplantatie worden besproken en een voorstel voor transfusieadviezen in de verschillende fasen rondom stamceltransplantatie wordt gegeven. Daarnaast wordt ingegaan op specifieke transfusieadviezen bij ABO-incompatibele orgaantransplantaties.

(*Ned Tijdschr Hematol* 2014;11:64-71)

Summary

The ABO blood group in hematological stem cell transplantation is no barrier for transplantation. In the recent Dutch CBO guideline about blood transfusion, despite a high need from hospitals not dealing with stem cell recipients on a daily base, no clear-cut advice is given whom to give what product in which time period after stem cell transplantation. The risks of major and minor blood group incompatibility after stem cell transplantation are discussed and a proposition for transfusion advice in the different phases around stem cell transplantation is made. Furthermore, the need for specific transfusion advice in ABO-incompatible organ transplant is discussed.

Inleiding

Eind 2011 verscheen de gereviseerde 'CBO-richtlijn Bloedtransfusie' (www.diliguide.nl/document/2903). De uitgave daarvoor was in 2004. In dit tijdschrift werden reeds de belangrijkste wijzigingen aangegeven door de Haas et al.¹ Met betrekking tot transfusieadviezen voor patiënten die een autologe of allogene stamceltransplantatie (SCT) ondergaan werden geen relevante wijzigingen gemeld, behoudens een aangescherpt Parvo-veilig beleid (zie hieronder). Toch is er in Nederland geen duidelijke richtlijn op dit gebied en heeft elk transplantatiecentrum zijn eigen beleid. Daarnaast is er behoefte aan meer duidelijkheid bij speciale transfusieomstandigheden rondom solide orgaantransplantatie.

Stamceltransplantatie

ABO-incompatibiliteit

In Nederland vinden in toenemende mate hematopoëtische stamceltransplantaties (HSCT) plaats met als doel curatie van meestal hematologische ziekten. Bij een allogene SCT wordt het beenmerg van de patiënt vervangen door het bloedvormend systeem vanuit de donorstamcellen. Bij een non-myeloablatieve SCT of 'reduced intensity conditioning' bestaan er gedurende enige weken tot maanden 2 bloedvormende systemen naast elkaar, waarbij uiteindelijk de donor 'het overneemt' van de ontvanger (al dan niet gestimuleerd met een donorlymfocyteninfusie (DLI)). Bij keuze uit meerdere geschikte stamceldonoren is er een voorkeur voor

¹hematoloog en transfusiespecialist, afdeling Immunohematologie en Bloedtransfusiedienst, Leids Universitair Medisch Centrum. Correspondentie graag richten aan mw. dr. T. Netelenbos, hematoloog/transfusiespecialist, afdeling Immunohematologie en Bloedtransfusiedienst, E3Q, Leids Universitair Medisch Centrum, Postbus 9600, 2300 RC Leiden, tel. 071 526 91 11, e-mailadres: t.netelenbos@lumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: ABO-incompatibiliteit, bloedtransfusie, niertransplantatie, stamceltransplantatie

Keywords: ABO-incompatibility, blood transfusion, kidney transplant, stem cell transplantation

Tabel 1. Type ABO-incompatibiliteit stamceltransplantatie, mogelijke klinische consequenties en preventieve maatregelen.

Type incompatibiliteit	Beschrijving	Mogelijke consequenties	Preventieve maatregelen
major	ontvanger heeft antistoffen (anti-A, anti-B, anti-A,B) tegen donorerythrocyten	acute hemolyse vertraagde RBC-‘engraftment’ ‘pure red cell’-aplasie	erythrocytendepletie van product plasmaferese ontvanger
minor	donor maakt antistoffen tegen ontvanger A en/of B-antigenen	acute hemolyse vertraagde hemolyse t.g.v. ‘passenger’-lymfocytsyndroom	plasmadepletie van product erythrocytaferese met donor-type RBC
bidirectioneel	combinatie major en minor	combinaties van bovenstaande consequenties	combinatie van bovenstaande maatregelen

een zelfde bloedgroep als de ontvanger. Veertig tot 50% van de stamceltransplantaties is echter bloedgroep ABO-incompatibel, waarbij 20-25% major, 20-25% minor en 5% bidirectioneel incompatibel is (zie *Tabel 1*).² Bij een major incompatibele transplantatie is er door anti-A- en/of -B-isoagglutinenen bij de ontvanger een grotere kans op vertraagde ‘engraftment’ van de erytroïde voorlopers en daarnaast op acute hemolyse van rode bloedcellen die met het transplantaat mee worden geïnfundeerd.³ Eén studie toonde meer ‘engraftment failure’ bij een major incompatibiliteit, maar de meeste studies laten geen toename van transplantaatafstoting zien.⁴ Wel is er kans op een ‘pure red cell’-aplasie (PRCA), waarbij de erythropoëse volledig wordt geremd (zie *Tabel 1*). De hemolyse is de reden dat er afspraken zijn om de hoeveelheid rode bloedcellen die mee worden geïnfundeerd met het transplantaat te beperken in absolute zin (meestal maximaal 20-30 ml of 0,2 tot 0,4 ml/kg) of afhankelijk van de anti-A- of -B-titer bij de ontvanger.^{3,5} De groep van Stussi et al. probeert het optreden van PRCA bij major incompatibele transplantaties zelfs te voorkomen door patiënten voor transplantatie te plasmafereren en na transplantatie te transfunderen met donorerythrocyten om de titer van isoagglutinenen tegen de donor gericht te verminderen.⁶ Dit heeft weinig navolging.

Bij een minor incompatibele SCT kunnen isoagglutinenen van de stamceldonor leiden tot hemolyse. Dit kan acuut zijn (door isoagglutinenen aanwezig in donorplasma), maar ook later ontstaan ten gevolge van isoagglutinenen geproduceerd door vitale lymfocyten/B-cellen die mee getransplanteerd zijn, het zogeheten ‘passenger lymfocyt syndroom’. Dit treedt meestal op tussen 5 en 15 dagen na de transplantatie en wordt in principe niet gezien na T-celdepletie van het transplantaat. Om acute

hemolyse te beperken, wordt aan de hand van de hoogte van de titer van anti-A- en/of -B-isoagglutinenen bij de donor berekend of er een plasmadepletie en dus celconcentratie van het product dient te geschieden.

Bij een bidirectionele incompatibiliteit bestaat er een combinatie van een major en minor incompatibiliteit. Zowel een major als een minor incompatibele SCT kan door hemolyse bij de patiënt leiden tot acute nierinsufficiëntie en zelfs overlijden.⁷

Als een patiënt een SCT ondergaat met een bloedgroep-incompatibele stamceldonor wordt het transfusieadvies aangepast om rekening te houden met zowel ontvanger als donorbloedgroep. In de CBO-richtlijn staat dat er in een ziekenhuis richtlijnen hierover aanwezig moeten zijn, maar niet wat deze zouden moeten inhouden.

Gezien de verwijzing van patiënten uit regio's die verbonden zijn met een bepaald transplantatiecentrum, vaak niet om geografische, maar om historische redenen, en een toename aan beddenkrapte in veel ziekenhuizen, komt het vaker voor dat getransplanteerde patiënten worden opgenomen in een perifeer ziekenhuis, waar de kennis over transfusie bij deze specifieke groep niet groot is. Dit maakt dat er wel behoefte is aan consensus op dit gebied en representatie hiervan in de CBO-richtlijn.

Transfusieadvies: 3 fasen

Gebruikelijk is om een indeling te maken in 3 fasen (zie *Tabel 2*, pagina 66). De eerste fase betreft het advies voordat de SCT plaatsvindt, de tweede fase betreft het advies dat rekening houdt met de bloedgroep van de stamceldonor en start vanaf de SCT. De derde fase treedt in na volledige conversie in de donorbloedgroep. Hieronder worden deze fasen uitgebreid toegelicht.

Tabel 2. Transfusieadviezen bij patiënten voor, tijdens en na allogene stamceltransplantatie.

Fase	I			II (vanaf conditioning)						III (na volledige transformatie naar donor-hematopoëse)					
	ontvanger	donor	alle producten [#]	RBC#	trombocyten [#]		FFP		RBC [#]	trombocyten [#]		FFP			
					1 ^o keus	2 ^o keus	1 ^o keus	2 ^o keus		1 ^o keus	2 ^o keus	1 ^o keus	2 ^o keus		
major	O	A	ontvanger	O	nvt	A	AB, B, O	A	AB	donor	A	AB, B, O	A	AB	
	O	B	ontvanger	O	nvt	B	AB, A, O	B	AB	donor	B	AB, A, O	B	AB	
	O	AB	ontvanger	O	nvt	AB	A, B, O	AB	nvt	donor	AB	A, B, O	AB	nvt	
	A	AB	ontvanger	A	O	AB	A, B, O	AB	nvt	donor	AB	A, B, O	AB	nvt	
	B	AB	ontvanger	B	O	AB	B, A, O	AB	nvt	donor	AB	B, A, O	AB	nvt	
minor	A	O	ontvanger	O	nvt	A	AB, B, O	A	AB	donor	A	AB, B, O	A	AB	
	B	O	ontvanger	O	nvt	B	AB, A, O	B	AB	donor	B	AB, A, O	B	AB	
	AB	O	ontvanger	O	nvt	AB	A, B, O	AB	nvt	donor	AB	A, B, O	AB	nvt	
	AB	A	ontvanger	A	O	AB	A, B, O	AB	nvt	donor	AB	A, B, O	AB	nvt	
	AB	B	ontvanger	B	O	AB	B, A, O	AB	nvt	donor	AB	B, A, O	AB	nvt	
bidirectioneel	A	B	ontvanger	O	nvt	AB	B, A, O	AB	nvt	donor	AB	B, A, O	AB	nvt	
	B	A	ontvanger	O	nvt	AB	A, B, O	AB	nvt	donor	AB	A, B, O	AB	nvt	
onbekend	A, B, AB of O	onbekend	ontvanger	O	nvt	AB	A, B, O	AB	nvt	donor	AB	A, B, O	AB	nvt	

bij resus-D-verschil ontvanger en donor: resus-D-negatieve erythrocyten en trombocytenproducten geven in fase I en II. In fase III donor resus-D-bloedgroep.

* in volgorde van voorkeur.

\$ als alternatief kunnen plasmagereduceerde O-trombocyten worden gegeven.

Fase I

Dit betreft het gebruikelijke advies op basis van de bloedgroep van de patiënt. Sommige centra anticiperen bij minor ABO-incompatibiliteit bij een stamceldonor met hoge titer A/B in deze fase bij de patiënt een rode bloedcelwisseling te doen met donortype RBC's of donortype RBC's te transfunderen, om zowel acute hemolyse als het 'passenger lymfocyt syndroom' te voorkomen.² Bij een resus-D-negatieve ontvanger van een positieve stamceldonor dient hiermee al wel rekening te worden gehouden (zie paragraaf over resusverschillen).

Fase II

Het transfusieadvies van de zogenoemde fase II (zie Tabel 2) start vanaf de stamcelinfusie, maar omdat het bestralingsadvies al ingaat vanaf de conditionering, beginnen sommige centra dit advies als één pakket vanaf de conditionering.

Erythrocyten

De adviezen zijn er wat erythrocyten betreft zo veel mogelijk op gericht om acute hemolyse voorkomen en houden de ontvangerbloedgroep aan bij major incompatibiliteit en de donorbloedgroep bij minor incompatibiliteit. Dit komt meestal neer op O-erythrocyten, tenzij in geval van A of B met AB-combinaties, waarbij bloedgroep A of B kan worden gegeven (zie Tabel 2).

Plasma

Bij plasmatransfusies wordt gekozen om zo weinig mogelijk isoagglutinenen te infunderen die of de donor- of de nog aanwezige ontvangererythrocyten kunnen afbreken (zie Tabel 2). Dit betekent dat de meeste patiënten AB-plasma ontvangen, tenzij een O-ontvanger met een A- of B-donor wordt getransplanteerd of vice versa.

Trombocyten

Wat trombocyten betreft is het advies lastiger, omdat bij een bloedgroepverschil tussen ontvanger en donor moet worden gekozen tussen minder opbrengst en/of een booster van anti-A/B-agglutinenen enerzijds of de aanwezigheid van incompatibele isoagglutinenen die tot hemolyse kunnen leiden anderzijds. Trombocyten, die als standaardproduct in plasma zitten, bevatten namelijk altijd anti-A- en/of -B-isoagglutinenen, omdat AB-trombocyten vanwege schaarste niet worden geleverd. Trombocyten van een A- of B-bloeddonor brengen echter zelf ook A- en B-antigenen tot expressie, wat kan leiden tot 30% minder opbrengst van de geïnfundeerde bloedplaatjes,

hoewel de overleving van de overblijvende trombocyten intact blijft.⁸ Incidenteel is zelfs compleet transfusiefalen beschreven bij een hoge anti-A/B-titer bij de ontvanger.⁹ Anderzijds kunnen anti-A- en/of B-isoagglutinenen in het trombocytenproduct de resterende rode bloedcellen van de patiënt of van de stamceldonor aanvallen. Dit kan in extreme gevallen leiden tot overlijden.¹⁰ Er zijn echter tot nu toe geen (inter)nationale 'evidence-based' richtlijnen voor trombocytentransfusies bij ABO-incompatibele SCT's.¹¹

De CBO-richtlijn adviseert een titer anti-A/anti-B kleiner dan 128 in het trombocytenproduct in geval van minor ABO-incompatibele transfusies bij patiënten die meerdere transfusies tegelijk ontvangen of voor kinderen/neonaten, voor wie het transfusievolume ≥ 10 ml/kg lichaamsgewicht is. Bij volwassen patiënten wordt deze titer niet standaard bij donoren bepaald. Indien ABO-identieke producten niet voorradig zijn, kan een reductie van de anti-A/anti-B-antistoffen worden bereikt door het gebruik van bewaarvloeistoffen (PAS II) of door plasmavolumereductie (hyperconcentraat).

Bij trombocyten in PAS worden minder transfusiereacties gezien, maar is de opbrengst ('count corrected increment') na 1 uur ongeveer 20% lager. Een en ander leidt echter niet tot meer bloedingen of transfusies.¹² Alternatieve trombocytenbewaarmedia worden momenteel nog bestudeerd. Een afweging moet dus worden gemaakt afhankelijk van de anti-A/B-titer van de ontvanger, die nog lang na SCT aanwezig kan blijven, tussen kans op een immunologische reactie ten gevolge van trombocytincompatibiliteit en de kans op hemolyse ten gevolge van transfusie met incompatibel plasma (bij een ontvanger die voornamelijk met O-erythrocyten wordt getransfundeerd (zie Tabel 2)).

Een ander gegeven om zich te realiseren is dat A- en B-antigenen ook op andere weefsels tot expressie komen, zoals op endotheel en epitheel, maar ook in suspensie in het serum voorkomen. Dit heeft bijvoorbeeld bij een A-ontvanger van een O-transplantaat in ieder geval tot gevolg dat er uiteindelijk geen A-antistoffen in de circulatie worden gevonden ondanks de uiteindelijke O-bloedgroep. Op dezelfde manier ontbreekt bij een A/B-combinatie bij een volledige nieuwe bloedgroep het normaliter 'reciproke' isoagglutinine. De gedachte is dat donorlymfocyten tolerant worden voor deze bloedgroepantigenen die bij de ontvanger aanwezig blijven. Een andere mogelijkheid zou kunnen zijn dat geproduceerde anti-A/B-isoagglutinenen uit de circulatie verdwijnen

door binding aan deze antigenen, maar dit is niet bewezen. Het is ook onbekend of dit klinisch relevant is. Wel is door 1 groep beschreven dat een minor incompatibele HSCT van onverwante donoren geassocieerd is met meer graft-versus-hostziekte (GVHD), waarbij endotheel-schade een uitlokkende factor zou kunnen zijn.¹³ Andere studies laten dit effect niet zien. In 2009 is een onderzoek gepubliceerd waarbij het toedienen van ABO-incompatibel plasma bij chirurgische patiënten meer mortaliteit gaf.¹⁴ Dit zou te maken kunnen hebben met oplosbare immuuncomplexen tussen circulerend A/B-antigeen en anti-A/B-isoagglutinenen. Het vermijden van minor ABO-incompatibel plasma is wellicht in theorie een goed idee, maar meer onderbouwende studies zijn gewenst.¹⁵

Fase III

Erythrocyten

Als een patiënt volledig (2 x bevestigd) donorbloedgroepchimeer is geworden en er zijn geen ontvanger anti-A/B-isoagglutinenen meer aantoonbaar bij een negatieve directe antiglobulinetest (DAT), is het logisch het transfusieadvies voor erythrocyten te wijzigen naar een volledig donorbloedgroepadvies (zie *Tabel 2*, pagina 66).

Plasma en trombocyten

Ten aanzien van plasmabevattende producten bestaat internationaal geen consensus. Een stroming adviseert geheel over te gaan naar donorbloedgroep, een andere stroming pleit voor het handhaven van preventie van potentiële negatieve effecten van anti-A/B-isoagglutinenen die gericht zijn tegen het corresponderende ontvangerantigeen, dat tot expressie blijft op bijvoorbeeld endotheel.^{5,14} Ons advies in *Tabel 2* is op deze laatste stroming gebaseerd. Evenals in fase II kunnen de isoagglutinenen worden gereduceerd door gebruik van bewaarvloeistoffen of volumereductie.

Natuurlijk kan na SCT volledig donorchimerisme weer terugvallen door recidief van onderliggende ziekte of afstoting met tevens weer uitgroei van ontvangererythropoëse. Een positieve DAT of een dubbele populatie in de bloedgroepbepaling kan hiervoor een aanwijzing zijn. Bij een positieve DAT kan met een eluaat de ontvanger anti-A- of anti-B-antistof op de erythrocyt afkomstig van donorhematopoëse worden aangetoond. Dit kan gepaard gaan met hemolyse. Het artikel in 2011 door van Galen et al. in dit tijdschrift gepubliceerd, beschrijft een treffende casus hierover.¹⁶

Wat te doen met resusverschillen?

Bij een resus-D-verschil tussen donor en patiënt kan in principe allo-immunisatie optreden, zowel door het resterende immuunsysteem van de ontvanger als door dat van de donor. Dit geldt in theorie ook voor minder immunogene antigenen, maar dit leidt in de praktijk nauwelijks tot een probleem. Als er allo-immunisatie optreedt, moet uiteraard compatibel voor de ontstane antistoffen worden getransfundeerd. Het normaliter preventief compatibel transfunderen bij resus-D-negativiteit – het meest immunogene bloedgroepantigeen – en bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd verdient echter bespreking. In de immuungecompromitteerde post-SCT-fase lijkt op het eerste gezicht de kans op allo-immunisatie sterk verminderd. Zo liet een studie van Cid et al. bij 30 patiënten zien, dat bij resus-D-mismatch-SCT (in beide richtingen) geen van de bestudeerde patiënten anti-D-antistoffen ontwikkelde na transplantatie.¹⁷ Andere studies lieten echter zien dat 0-19% van immuungecompromitteerde patiënten anti-D-antistoffen konden vormen en in een recente studie van Worel et al. ontwikkelden 10% van de resus-D-positieve patiënten anti-D door de SCT met een resus-negatieve donor.^{18,19} Er is dus bij SCT-patiënten met (rest) resus-D-positieve erythropoëse altijd een kans op D-allo-immunisatie. Dergelijke anti-D-antistoffen zouden een probleem kunnen worden bij het vinden van passend bloed wanneer er ook andere allo-antistoffen zijn, of bij een eventuele toekomstige zwangerschap. Bij mensen die op kinderleeftijd of als jongvolwassene een SCT hebben ondergaan, is een zwangerschap zeker niet uitgesloten en dient bij vrouwen jonger dan 45 jaar, als resus-D-negatieve trombocyten niet beschikbaar zijn, anti-resus-D-immuunglobulinen te worden gegeven (375 IE).²⁰ Daarnaast zou er op theoretische gronden bij deze vrouwen ook rekening moeten worden gehouden met de overige resusantigenen en Kell, in ieder geval vanuit de donortypering. Als een resus-D-positieve patiënt wordt getransplanteerd met een resus-negatieve donor of vice versa, is derhalve het advies om resus-D-negatieve erythrocyten te geven in fase I en II. Ditzelfde advies geldt voor trombocytenproducten, waarin ook kleine hoeveelheden erythrocyten voorkomen. Mocht een resus-D-negatieve patiënt die wordt getransplanteerd met een resus-D-positieve stamceldonor resus-D-positief bloed ontvangen, dan zijn anti-resus-D-immuunglobulinen geïndiceerd pretransplantatie, behalve in de maand voor transplantatie om hemolyse van de mee geïnfundeerde erythrocyten bij het transplantaat te voorkomen.

Navelstrengbloedtransplantatie

In toenemende mate worden patiënten in Nederland bij het ontbreken van een stamcel- of beenmergdonor getransplanteerd met 1 of 2 navelstrengbloedstamcelproducten. Vanuit het donorcentrum is vaak wel een bloedgroep bekend, maar het is niet mogelijk om als transplantatiecentrum een bloedgroepbepaling op dit materiaal te doen (vanwege lysis van erythrocyten na ontdooien), laat staan een volledige fenotypering, zodat het transfusieadvies in fase II altijd O-erythrocyten en AB-plasma betreft.

Irregulaire antistoffen

Zowel bij de ontvanger als de stamcel- of beenmergdonor kunnen irregulaire antistoffen aanwezig zijn pretransplantatie. Deze kunnen aanleiding geven tot hemolyse en er dient hiermee dan ook rekening te worden gehouden, analoog aan ABO-incompatibiliteit. Er zijn meerdere publicaties verschenen waarbij na transplantatie hemolyse of een positieve DAT optrad en er allo-antistoffen konden worden aangetoond van donor-origine, meestal als 'passenger lymphocyte syndrome' of bij persistentend gemengd chimerisme later na SCT ten gevolge van 'auto-antistoffen' geproduceerd door donorlymfocyten gericht tegen ontvangerspecificiteiten.^{21,22} De frequentie van allo-immunisatie wordt tussen 1 en 4,4% geschat, waarbij meestal resus D wordt gevonden, maar ook antistoffen gericht tegen de Kell, Kidd en MNSs-antigeensystemen.²³

Parvo-beleid

Parvo-veilig transfunderen bij deze patiëntengroep is een andere kwestie. In paragraaf 2.2.6 van de CBO-richtlijn staat als een van de doelgroepen voor Parvo-B19-veilige bloedproducten: "Patiënten met een cellulair immuundeficiëntie, bij wie geen antistoffen tegen B19 aantoonbaar zijn." Een Parvo-virusoverdracht bij immuungecompromitteerden kan namelijk leiden tot diepe anemie. Het voorkomen van viremie bij bloeddonoren wordt geschat tussen 1:3.300 en 1:40.000. Idealiter zou iedere ontvanger van een SCT Parvo-veilig moeten worden getransfundeerd. Aan deze vraag kan echter niet altijd door Sanquin worden voldaan. In ons centrum adviseren we dat in ieder geval Parvo-veilig wordt getransfundeerd als de ontvanger geen Parvo heeft doorgemaakt, maar ook als alleen de stamcel- of beenmergdonor geen Parvo heeft doorgemaakt. De ontvangerimmunitet en 'memory'-respons wordt immers vervangen, hoewel er aanwijzingen zijn dat de ontvangerplasmacellen lang na SCT nog antistoffen tegen Parvo kunnen produceren.²³

Door de beschreven eisen voor bloedproducten ten behoeve van SCT-patiënten is de beschikbaarheid van deze producten soms een probleem. In dergelijke gevallen moet er een keuze worden gemaakt op basis van de indicatie voor transfusie, de fase en klinische toestand waarin de patiënt zich na transplantatie bevindt en de theoretische kans op een Parvo-infectie.

Bestraalindicatie

Tot slot worden ter preventie van GVHD celbevattende bloedproducten gegeven aan SCT-patiënten altijd bestraald. Dit advies kan vervallen bij herstel van de immuniteit en worden verlengd bij persistentende lymfopenie ($<1 \times 10^9/l$) en aanwezige GVHD (profylaxe), waarbij sommige centra in Nederland 1 en andere 5 jaar hanteren. Daarnaast zijn conditioneringsmedicamenten als alemtuzumab, ATG en fludarabine ook een indicatie tot bestralen van bloedproducten tot een jaar na toediening. De CBO-richtlijn adviseert de Britse BCSH-richtlijnen te volgen (minimaal 3 maanden na autologe SCT, 6 maanden na allogene SCT en 1 jaar na DLI of cytotoxische T-lymfocyten).²⁵ Het verdient aanbeveling deze termijnen af te laten hangen van de eerder genoemde mate van lymfopenie en GVHD.

Solide orgaantransplantatie

In tegenstelling tot een stamcel- of beenmergtransplantatie is een major bloedgroepverschil tussen ontvanger en donor wel een groot risico bij solide orgaantransplantatie en wordt in principe vermeden. A- en B-antigenen komen hoog tot expressie op het endotheel van de donornier, waardoor er een grote kans is op hyperacute transplantaatafstoting ten gevolge van isoagglutinen van de ontvanger bij niertransplantatie. In het verleden werden bij transplantaties met nieren van levende donoren soms plasmafereseprocedures verricht, gevolgd door een splenectomie, om naast immuunsuppressie de rol van anti-bloedgroepantigeen-gemedieerde afstoting te beperken. De laatste jaren wordt gebruik gemaakt van een andere techniek die in het Karolinska-instituut in Zweden is ontwikkeld, waarbij specifieke A- en/of B-antigeengecoate kolommen worden gekoppeld aan een hemaferese-apparaat om zo het plasma van de patiënt te kunnen ontdoen van zo veel mogelijk anti-A- en of -B-isoagglutinen.²⁶ Vaak wordt een patiënt tevoren tevens behandeld met B-celremmende therapie als rituximab. De kolomafereses vinden voor en na een geplande niertransplantatie met een levende ABO-incompatibele nierdonor plaats, waarbij de anti-A/B-titers

Tabel 3. Transfusieadvies bij major ABO-incompatibele niertransplantaties.

	nierdonor		
ontvanger	A	B	AB
O	gewassen O-erythrocyten* A/AB-plasma/trombocyten	gewassen O-erythrocyten B/AB-plasma/trombocyten	gewassen O-erythrocyten AB-plasma/trombocyten
A	-	gewassen O-erythrocyten AB-plasma/trombocyten	gewassen A- of O-erythrocyten AB-plasma/trombocyten
B	gewassen O-erythrocyten AB-plasma/trombocyten	-	gewassen B- of O-erythrocyten AB-plasma/trombocyten

* volgens Zweedse protocol Karolinska-instituut.²⁷

de behandelingsfrequentie en het tijdstip van de operatie bepalen. Aan bloedtransfusies die aan deze patiënten worden gegeven rondom de niertransplantatie worden echter tevens specifieke eisen gesteld. Zo wordt in ons centrum, gebaseerd op het Zweedse protocol, het geven van anti-A-isoagglutininen in het geval van een A-transplantaatnier bij een O-ontvanger vermeden (zie Tabel 3). Dit protocol omvat wassen van erythrocyten ter verwijdering van anti-A/B tot 6 weken na transplantatie.²⁷ Van belang is dit transfusieadvies kenbaar te maken aan de transplantateur en anesthesist, omdat het wassen van bloedproducten tijd kost. Daarnaast wordt AB- of A-plasma en trombocyten gegeven.

Bij minor incompatibele orgaantransplantaties kan ook het fenomeen optreden van het 'passenger lymphocyte syndrome', zoals dit ook bij HSCT optreedt. Hierbij worden anti-A- en of -B-isoagglutininen gemaakt door donor-B-lymfocyten die mee zijn getransplanteerd met het orgaan. Dit kan hemolyse tot gevolg hebben tussen 5 en 15 dagen posttransplantatie. Bij 9% van minor ABO-compatibele niertransplantaties treedt hemolyse op; dit is 29% bij levertransplantaties en 70% bij hartlongtransplantaties.²⁸ Het vaakst treedt dit fenomeen op bij bloedgroep-O-donoren en -A-ontvangers. Een positieve DAT bij de patiënt en een aangetoond anti-A of -B in het eluaat is hiervoor diagnostisch, maar hoeft bij aantonen nog geen aantoonbare hemolyse te hebben veroorzaakt. Bij het optreden van hemolyse bij minor incompatibiliteit dienen erythrocyten te worden gegeven die compatibel zijn met de geproduceerde isoagglutininen van de donor (analoog aan Tabel 2). Sommige centra geven altijd bij minor incompatibele orgaantransplantaties O-erythrocyten.²⁹ Anti-D- en in zeldzame gevallen

andere irregulaire antistoffen gemaakt door de donor-lymfocyten kunnen ook tot hemolyse aanleiding geven.

Conclusie

Bloedgroepincompatibiliteit bij HSCT kent risico's. Om rekening te houden met de bloedgroep van ontvanger en donor is een juist transfusieadvies in de beginperiode en na vervanging van het bloedvormend systeem van de patiënt gewenst. In de huidige CBO-richtlijn ontbreekt een dergelijk eenduidig advies. In dit artikel wordt hier toe een voorstel gedaan. Bij minor incompatibele orgaantransplantaties kan hemolyse ontstaan ten gevolge van het 'passenger lymphocyte syndrome' door deze door lymfocyten gegenereerde anti-A- of -B-isoagglutininen. Hierbij dienen O-erythrocyten te worden gegeven. Daarnaast is er bij major ABO-incompatibele niertransplantaties een indicatie om zo weinig mogelijk extra isoagglutininen te transfunderen en is het advies om erythrocyten te wassen. Het verdient aanbeveling dit ook in de CBO-richtlijn op te nemen.

Referenties

1. Haas FJ, De Vries RR. De gereviseerde Richtlijn Bloedtransfusie 2011. Ned Tijdschr Hematol 2012;9:259-62.
2. Worel N, Kalhs P. ABO-incompatible allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Haematologica 2008;93:1605-7.
3. Rowley SD, Liang PS, Ulz L. Transplantation of ABO-incompatible bone marrow and peripheral blood stem cell components. Bone Marrow Transplant 2000; 26:749-57.
4. Remberger M, Watz E, Ringden O, et al. Major ABO blood group mismatch increases the risk for graft failure after unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2007;13:675-82.
5. Daniel-Johnson J, Schwartz, J. How do I approach ABO-incompatible hemato-

Aanwijzingen voor de praktijk

- 1. Er is behoefte aan een landelijke richtlijn voor bloedtransfusieadviezen rondom stamceltransplantatie om risico's van ABO-incompatibiliteit te beperken. Tot die er is dienen de adviezen van het betreffende transplantatiecentrum te worden gevolgd.**
- 2. In de CBO-richtlijn 'Bloedtransfusie 2011' ontbreken transfusieadviezen bij ABO-incompatibele orgaantransplantaties. Een handvat wordt in dit artikel gegeven.**

poietic progenitor cell transplantation? *Transfusion* 2011;51:1143-9.

6. Stussi G, Halter J, Bucheli E, et al. Prevention of pure red cell aplasia after major or bidirectional ABO blood group incompatible hematopoietic stem cell transplantation by pretransplant reduction of host anti-donor isoagglutinins. *Haematologica* 2009;94:239-48.

7. Tiplady CW, Fitzgerald JM, Jackson GH, et al. Massive haemolysis in a group A recipient of a group O peripheral blood stem cell allogeneic transplant. *Transfus Med* 2001;11:455-8.

8. Aster RH. Effect of anticoagulant and ABO incompatibility on recovery of transfused human platelets. *Blood* 1965;26:732-43.

9. Brand A, Sintnicolaas K, Claas FH, et al. ABH antibodies causing platelet transfusion refractoriness. *Transfusion* 1986;26:463-6.

10. Fontaine MJ, Mills AM, Weiss S, et al. How we treat: risk mitigation for ABO-incompatible plasma in plateletpheresis products. *Transfusion* 2012;52:2081-5.

11. Rowley SD, Liang PS, Ulz L. Transplantation of ABO-incompatible bone marrow and peripheral blood stem cell components. *Bone Marrow Transplant* 2000;26:749-57.

12. Kerkhoffs JL, Eikenboom JC, Schipperus MS, et al. A multicenter randomized study of the efficacy of transfusions with platelets stored in platelet additive solution II versus plasma. *Blood* 2006;108:3210-5.

13. Ludajic K, Balavarca Y, Bickeböller H, et al. Minor ABO-mismatches are risk factors for acute graft-versus-host disease in hematopoietic stem cell transplant patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:1400-6.

14. Shanwell A, Andersson TM, Rostgaard K, et al. Post-transfusion mortality among recipients of ABO-compatible but non-identical plasma. *Vox Sanguinis* 2009;96:316-23.

15. Diarmaid O'Donoghue MB, Walter Kelley DO, Harvey G, et al. Recommendations for transfusion in ABO-incompatible hematopoietic stem cell transplantation. *Transfusion* 2012;52:456-8.

16. Van Galen KP, Levitus M, Som N, et al. Transfusietrammelant rondom allogene stamceltransplantatie. *Ned Tijdschr Hematol* 2011;8:107-16.

17. Cid J, Lozano M, Fernández-Avilés F, et al. Anti-D alloimmunization after D-mismatched allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with hematologic diseases. *Transfusion* 2006;46:169-73.

18. Goldfinger D, McGinniss MH. Rh-incompatible platelet transfusions: risks and

consequences of sensitizing immunosuppressed patients. *N Engl J Med* 1971;284:942-4.

19. Worel N, Böhm A, Rabitsch W, et al. Frequency and prognostic value of D alloantibodies after D-mismatched allogeneic hematopoietic stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning. *Transfusion* 2012;52:1348-53.

20. Schechter T, Finkelstein Y, Doyle J, et al. Pregnancy after stem cell transplantation. *Can Fam Physician* 2005;51:817-8.

21. Leo A, Mytilineos J, Voso MT, et al. Passenger lymphocyte syndrome with severe hemolytic anemia due to an anti-Jk(a) after allogeneic PBPC transplantation. *Transfusion* 2000;40:632-6.

22. Zupańska B, Zaucha JM, Michalewska B, et al. Multiple red cell alloantibodies, including anti-Dib, after allogeneic ABO-matched peripheral blood progenitor cell transplantation. *Transfusion* 2005;45:16-20.

23. Franchini M, Gandini G, Aprilì G. Non-ABO red blood cell alloantibodies following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2004;33:1169-72.

24. Ang HA, Apperley JF, Ward KN. Persistence of antibody to human Parvovirus B19 after allogeneic bone marrow transplantation: role of prior recipient immunity. *Blood* 1997;89:4646-51.

25. Treleaven J, Gennery A, Marsh J, et al. Guidelines on the use of irradiated blood components prepared by the British Committee for Standards in Haematology blood transfusion task force. *Br J Haematol* 2011;152:35-51.

26. Tyden G, Kumlien G, Fehrman I. Successful abo incompatible kidney transplantations without splenectomy using antigen-specific immunoadsorption and rituximab. *Transplantation* 2003;76:730.

27. Kumlien G, Ullström L, Losvall A, et al. Clinical experience with a new apheresis filter that specifically depletes ABO blood group antibodies. *Transfusion* 2006;46:1568-75.

28. Ramsey G. Red cell antibodies arising from solid organ transplants. *Transfusion* 1991;31:76-86.

29. Petz LD. Immune hemolysis associated with transplantation. *Seminars Hematol* 2005;42:145-55.

Ontvangen 16 maart 2013, geaccepteerd 27 september 2013.