



Allo-immunisatie tegen rodebloedcel-antigenen na bloedtransfusie

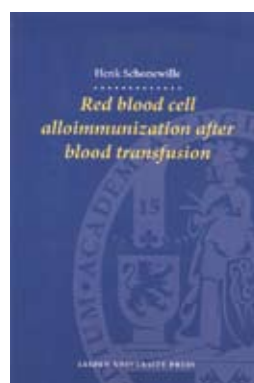
Auteur H. Schonewille

Trefwoorden antistofpersistentie, bloedtransfusie, rodebloedcelantistoffen, transfusieveiligheid

Samenvatting

Henk Schonewille promoveerde op 16 januari 2008 aan de Universiteit Leiden op het promotieonderzoek getiteld 'Red blood cell alloimmunization after blood transfusion'. Zijn promotor was mw. prof. dr. A. Brand. Hieronder volgt een samenvatting van de belangrijkste resultaten van het onderzoek.

(Tijdschr Bloedtransfusie 2008;1:83-5)



Inleiding

De veiligheid van transfusies verbeterde enorm na de invoering van de routinematige indirecte antiglobulinetest in pretransfusiecompatibiliteitsonderzoek. De huidige protocollen zijn primair gericht op de detectie van klinisch belangrijke alloantistoffen in de indirecte antiglobulinefase.

Sinds de indirecte coombstest zijn enkele honderden bloedgroepen ontdekt, doordat antistoffen tegen deze erythrocytenkenmerken werden aangetoond. De incidentie van rode bloedcel (RBC)-allo-immunisatie na transfusie ligt tussen <1% en 70% en is afhankelijk van de onderzochte populatie. Van de non-D-antigenen zijn de E- en K-bloedgroepen het meest immunogeen en verantwoordelijk voor het merendeel van de gevonden antistoffen. Over de frequentie van voorkomen van klinisch belangrijke antistoffen tegen andere RBC-antigenen (FY, JK, MSs) verschillen de diverse publicaties.

In de huidige transfusiepraktijk wordt antistofonderzoek alleen verricht als de patiënt (mogelijk) een transfusie gaat ontvangen. Nadat een patiënt getransfundeerd is, wordt niet routinematig gecontroleerd of de patiënt antistoffen heeft gevormd, zodat van het merendeel van de incidenteel getransfun-

deerde patiënten onbekend is of zij door de transfusie geïmmuniseerd zijn.

Het doel van het onderzoek dat in dit proefschrift is beschreven, was te onderzoeken of het huidige (pre)transfusiebeleid gewijzigd moet worden om de transfusieveiligheid te verbeteren. Hiertoe werd onderzoek verricht naar het risico op RBC-allo-immunisatie in een aantal transfusiepopulaties, en naar factoren die dit risico beïnvloedden.

Antistoffrequentie in transfusiepopulaties

Bij pretransfusie-antistofonderzoek wordt niet routinematig getest op de aanwezigheid van antistoffen tegen laagfrequente antigenen (W_r^a , Lu^a , C^w , et cetera). Voor een aantal laboratoria is het risico op een transfusiereactie ten gevolge van deze antistoffen reden om het type- en screenbeleid (nog) niet te implementeren. Retrospectief onderzoek naar, bij toeval gevonden, antistoffen die gericht zijn tegen laagfrequente antigenen bij patiënten met RBC-antistoffen ($n=1.795$), toonde deze antistoffen aan bij 5% van de patiënten, bij wie geen transfusiereacties gemeld werden ten gevolge van deze antistoffen.



Bij prospectief onderzoek werden W_r^a -antistoffen in toenemende mate aangetoond bij donors, patiënten zonder andere RBC-antistoffen, zwangere vrouwen en patiënten met andere RBC-antistoffen (4,3-19,9%). Op basis van de resultaten van dit onderzoek werd geconcludeerd dat antistoffen tegen laagfrequente antigenen regelmatig voorkomen bij patiënten en gezonde personen, zonder dat men daarvan op de hoogte is. Het risico op een transfusiële reactie ten gevolge van deze antistoffen blijkt echter zeer laag, zodat transfusie zonder kruisproef in de indirecte antiglobulinetest veilig is.¹

Patiënten met maligne ziekten kunnen ten gevolge van het ziekteproces of de therapie een gestoorde immuunrespons hebben. Onderzoek naar de frequentie van RBC-antistoffen na transfusie bij 564 hemato-oncologische patiënten toonde aan dat het immunisatierisico tegen alle bloedgroepen samen 9% bedroeg, waarbij 33% van de patiënten antistoffen had tegen meerdere bloedgroepen. Het merendeel van de antistoffen was al gevormd in het begin van de transfusietherapie. De resultaten van deze studie laten zien dat antistofvorming bij patiënten met maligne hematologische ziekten vergelijkbaar is met andere ziekten waarbij patiënten frequent getransfundeerd worden.²

Van de patiënten met RBC-antistoffen blijkt 15-30% antistoffen tegen meerdere bloedgroepen te hebben. Het risico op additionele antistofvorming na transfusie na de eerste immunisatie werd onderzocht bij niet-chronisch getransfundeerde patiënten ($n=653$) en bij zwangere vrouwen, bij wie de foetus intra-uteriene transfusies ontving ten gevolge van hemolytische ziekte door 'minor' bloedgroepantagonisme ($n=212$). In beide groepen bleek dat de kans op nieuwe antistoffen sterk verhoogd was ten opzichte van primaire immunisatie en dat het merendeel van de additionele antistoffen al werd aangetoond na 1 vervolgetransfusie-episode. In deze studies werd duidelijk dat patiënten die na voorgaande transfusies antistoffen hebben gevormd, 'high-responders' zijn, en dat uitgebreid matchen overwogen zou moeten worden.^{3,4}

Factoren die van invloed zijn op antistof-frequentie

Leukocyten in transfusieproducten worden mede verantwoordelijk gehouden voor immuunmodulatie, en zouden kunnen resulteren in een verhoogde RBC-allo-immuunrespons. Multicenteronderzoek toonde echter geen effect aan van algehele leukocytendepletie in vergelijking met 'buffy-coat' leukocy-

tenreductie op de frequentie van RBC-antistoffen in vergelijkbare transfusiepopulaties.⁵

Uitgestelde transfusiële reacties kunnen optreden als in het verleden gevormde antistoffen ten tijde van het pretransfusie-onderzoek niet meer aantoonbaar zijn. Onderzoek naar de persistentie van antistoffen ($n=593$) liet zien dat 50% niet meer aantoonbaar was na 4 jaar. Zestien jaar na de eerste detectie was dit opgelopen tot 70%.⁶

In een multicenteronderzoek bij 1.778 patiënten met 2.177 antistoffen bleek na multivariaatanalyse dat het aantal antistoffen en de specificiteit sterk geassocieerd waren met het tijdsinterval tussen de transfusie en het daaropvolgende antistofonderzoek.⁷

Conclusie

De conclusie van de studies is dat sommige patiënten een verhoogd risico hebben op RBC-antistofvorming en dat overwogen kan worden om transfusies uitgebreid te matchen tussen de patiënt en de donor. Patiënten worden niet routinematig getest op antistofvorming na een transfusie, en antistoffen kunnen onaantoonbaar zijn voor een volgende transfusie. Hierdoor wordt enerzijds het immunisatierisico onderschat en anderzijds ontstaat een verhoogd risico op een transfusiële reactie.

Bij zwangere vrouwen, transplantatiepatiënten en in geval van retransfusie is het van belang om te weten of antistoffen aanwezig zijn. De kans op transplantatie en transfusie neemt theoretisch toe naarmate de bevolking ouder wordt, wat voor de komende jaren verwacht wordt.

De immunologische mechanismen en patiëntgerelateerde factoren die betrokken zijn bij RBC-allo-immunisatie zullen onderwerp van studies zijn. Mogelijk kunnen hierdoor patiënten met een a priori hoog risico op antistofvorming geïdentificeerd worden.

Daarnaast zal de ontwikkeling van 'high-throughput' genotyperingssystemen het mogelijk maken om vele antigenen tegelijkertijd te typeren bij donors en patiënten, zodat uitgebreid matchen op antistofvorming voor patiënten met een verhoogd risico eenvoudiger wordt.

Het proefschrift is in volledige vorm te lezen op de website <https://openaccess.leidenuniv.nl/dspace/bitstream/1887/12554/3/Thesis.pdf>

Referenties

1. Schonewille H, Van Zijl AM, Wijermans PW. The importance

of antibodies against low incidence red blood cell antigens in complete and abbreviated crossmatching. *Transfusion* 2003;43:939-44.

2. Schonewille H, Haak HL, Van Zijl AM. Alloimmunization after blood transfusion in patients with hematologic and oncologic diseases. *Transfusion* 1999;39:763-71.

3. Schonewille H, Van de Watering LM, Brand A. Additional RBC alloantibodies after blood transfusion in a non-hematological alloimmunized patient cohort. Is it time to take precautionary measures? *Transfusion* 2006;46:630-5.

4. Schonewille H, Klumper FJ, Van de Watering LM, Kanhai HH, Brand A. High additional maternal red cell alloimmunization after Rhesus- and K-matched intrauterine intravascular transfusions for hemolytic disease of the fetus. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:143.e1-6.

5. Schonewille H, Brand A. Alloimmunization to red blood cell antigens after universal leucodepletion. A regional multicenter retrospective study. *Br J Haematol* 2005;129:151-6.

6. Schonewille H, Haak HL, Van Zijl AM. RBC antibody persistence. *Transfusion* 2000;40:1127-31.

7. Schonewille H, Van de Watering LM, Loomans DS, Brand A.

Red blood cell alloantibodies after transfusion. Factors influencing incidence and specificity. Transfusion 2006;46:250-6.

Ontvangen 19 juni 2008, geaccepteerd 9 juli 2008.

Correspondentieadres



Dhr. dr. H. Schonewille,
onderzoeker

Stichting Sanquin Bloedvoorziening
Afdeling Onderzoek en Onderwijs
Plesmanlaan 1a
2333 BZ Leiden
E-mailadres:
h.schonewille@sanquin.nl

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: geen gemeld.