



Rode Kruis
Vlaanderen

Enquête

Transfusiebeleid bij allogene HSCT



Inhoudstafel

1. INLEIDING EN SITUERING	4
1.1. Onderwerp	4
1.2. Doelpubliek	4
1.3. Afkortingen.....	5
1.4. Auteurs	6
1.5. Fases in HSCT.....	6
Fase 1 - Pretransplantatie	6
Fase 2 – Transitie posttransplantatie	6
Fase 3 – Na conversie.....	6
1.6. ABO incompatibiliteit.....	6
2. ALLOGENE HSCT EN BESTRALING	8
2.1. Enquête	8
2.2. Literatuur en richtlijnen.....	10
2.3. Aanbevelingen.....	11
3. PREVENTIE VAN DOOR TRANSFUSIE OVERGEDRAGEN CMV INFECTIE (TTI-CMV)	11
3.1. Enquête	11
3.2. Literatuur en richtlijnen.....	13
3.3. Aanbevelingen.....	13
4. TRANSFUSIEBELEID BLOEDGROEPEN	14
4.1. Enquête	14
4.1.1 Fase 2.....	14
4.1.2 Bloedselectie.....	15
4.2. Literatuur en richtlijnen.....	17
4.2.1 Fase 2.....	17
4.2.2 Bloedselectie.....	17
4.3. Aanbevelingen.....	21
4.3.1 Fase 2.....	21
4.3.2 Bloedselectie.....	21
5. IMMUN-HEMATOLOGISCHE TESTEN	23
5.1. Enquête	23
5.1.1. Pre-transplantatie.....	23
5.1.2. Post-transplantatie.....	24
5.2. Literatuur en richtlijnen.....	26



Enquête Transfusiebeleid bij allogene HSCT

V 2021 10 14

5.2.1. Pre-transplantatie	26
5.2.2. Post-transplantatie	27
5.3. Aanbevelingen	28
5.3.1. Pre-transplantatie	28
5.3.2. Post-transplantatie	29
6. COMMUNICATIE EN DOCUMENTATIE	31
6.1. Enquête	31
6.1.1. Registratie transfusiebeleid	31
6.1.2. Documenten	32
6.2. Literatuur en richtlijnen	34
6.2.1. Registratie transfusiebeleid	34
6.2.2. Documenten	36
6.3. Aanbevelingen	36
6.3.1. Registratie transfusiebeleid	36
6.3.2. Documenten	37
7. LITERATUURGEGEVENS	38
7.1. Bestraling	38
7.2. CMV	38
7.3. Bloedselectie	39
7.4. IH-testen	39



1. Inleiding en situering

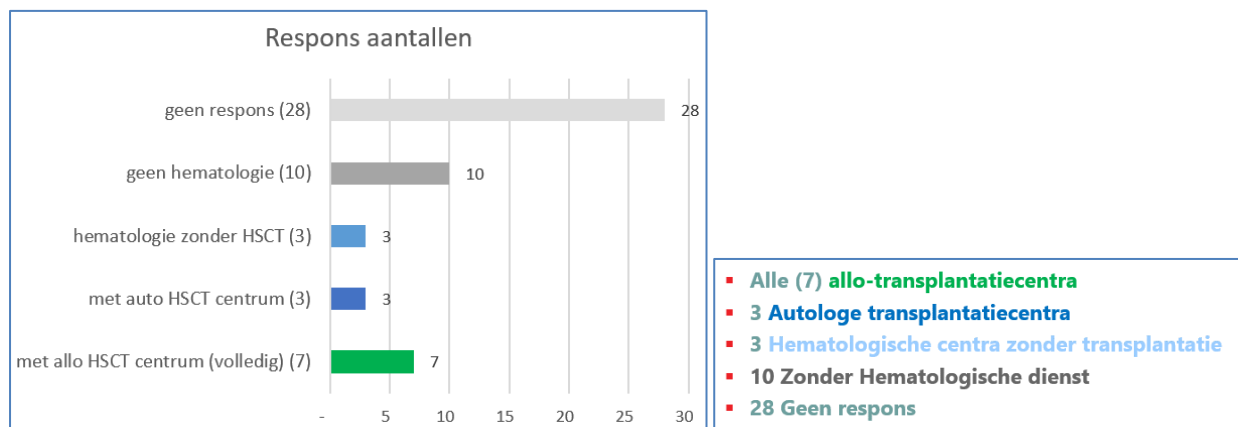
1.1. Onderwerp

- Hematopoiëtische stamceltransplantaties (HSCT) zijn de optimale behandeling voor veel hematologische maligniteiten maar ook voor congenitale hematologische en immunologische aandoeningen. De meest kritische factor voor een succesvolle 'engraftment' en 'clinical outcome' is de graad van HLA match tussen receptor en donor. Gezien ABO antigenen onafhankelijk van HLA antigenen worden overgeërfd zijn HLA-gematchte allogene HPC donoren dikwijls ABO incompatibel.
- Na allogene stamceltransplantatie kan een intensieve transfusiebehoefte (vnl. RBC en plaatjes) ontstaan. In de setting van een ABO incompatibele stamceltransplantatie is het voorzien van geschikte bloedproducten absoluut noodzakelijk. Er dient dan ook een specifiek transfusiebeleid met duidelijke afspraken tussen de hematologische dienst en het bloedbanklaboratorium te bestaan.
- Er bestaan richtlijnen voor transfusiebeleid na HSCT maar deze zijn vaag en steunen op weinig wetenschappelijke evidentie. Ondanks het groot aantal uitgevoerde stamceltransplantaties en de jarenlange ervaring met transfusies in deze patiëntenpopulatie zijn er nog veel controversiële en onduidelijke aspecten.
 - Opvolging van de bloedgroep bij een patiënt na HSCT verloopt niet altijd volgens een vast schema.
 - De procedures voor het verschaffen van bloedgroep kaarten en/of transfusieadvies aan patiënten zijn niet uniform.
 - CMV strategie is zelfs binnen België niet uniform.
 - Het staat vast dat in de conditionerings- en transitiefase bestraalde bloedproducten vereist zijn. Er zijn echter geen vaste regels i.v.m. bestraalde bloedproducten na volledige omschakeling van patiënt naar donor hematopoiëse.
- Een enquête omtrent transfusiebeleid bij allogene HSCT werd in augustus 2020 door RKV uitgestuurd met als doel de huidige praktijken in Vlaanderen in kaart te brengen en een voorstel van uniforme transfusiestrategie op te stellen die toegepast kan worden door verschillende bloedbanklaboratoria en een immuun-hematologische teststrategie die toelaat transfusieproblemen door allo-HSCT of patiënten met verhoogd risico op hemolyse en/of pure red cell anemie snel te detecteren en efficiënt aan te pakken.

1.2. Doelpubliek

De enquête werd uitgestuurd naar de bloedbanklaboratoria van alle Vlaamse ziekenhuizen met verzoek tot medewerking van de hematologen binnen het ziekenhuis voor beantwoorden van de vragen. Voor ziekenhuizen zonder hematologisch centrum werd gepolst naar de ervaring met specifieke probleemsituaties in kader van stamceltransplantaties.

De respons op de enquête en een overzicht van de deelnemers wordt weergegeven in onderstaande grafiek:



Alle 7 allogene HSCT-centra hebben de enquête volledig ingevuld. Drie autologe HSCT-centra, waarvan 1 centrum allogene stamceltransplant patiënten opvolgt vanaf dag +21, hebben de enquête ingevuld. Drie centra hebben een hematologische dienst zonder HSCT-centrum.

Ziekenhuizen zonder HSCT-centrum en zonder hematologische dienst hebben amper gereageerd op de enquête en melden geen incidenten met allogene stamceltransplant patiënten. Blijkbaar is dit geen frequent voorkomend gegeven buiten de hematologische transplantatiecentra. Volgens het jaarlijks SHOT rapport 2019 waren nochtans 14/41 (34%) van de ABO fouten bij HSCT patiënten (4).

Vermoedelijk worden de meeste patiënten binnen het eigen transplantatiecentrum opgevolgd waardoor andere ziekenhuizen hier weinig mee geconfronteerd worden.

1.3.Afkortingen

AABB	American Association of Blood Banks
ABOi	ABO incompatibiliteit
ASBTM	American Society for Blood and Marrow Transplantation
DAT	Directe antiglobulinetest
EPD	Elektronisch patiënten dossier
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
HSC	Hematopoïetische stamcellen
HPC	Hematopoïetische progenitor cellen
HPC-A	Stamcellen uit perifere bloed (PBSC)
HPC-C	Stamcellen uit navelstrengbloed (CB)
HPC-M	Stamcellen uit beenmerg (BM)
HSCT	Hematopoïetische stamceltransplantatie
HL	Hodgkin lymfoom
IBCT	Incorrect blood components transfused
IH	Immuunhematologisch
IHA	Iso-hemagglutininen (anti-A/anti-B)
IS	Immuunsuppressiva
ISBT	International Society of Blood Transfusion
LIS	Laboratorium informatica systeem
MA	Myeloablatieve conditionering
MUD	Matched unrelated donor
OAS	Antistofscreening in indirecte antiglobulinetest (IAT)
PAS	Platelet additive solution
PLC	Bloedplaatjesconcentraat



PRCA	Pure red cell aplasie
RIC	Reduced intensity conditioning
SFGM	French Bone Marrow Transplantation Society
SRNM	Specific requirements not met
TT-CMV	Transfusion transmitted CMV infection
vWF	Von Willebrand factor
ZIS	Ziekenhuis informatica systeem

1.4. Auteurs

Deze enquête werd uitgevoerd in opdracht van het Medisch Comité van de Dienst voor het Bloed en werd ingegeven door de vraag van de WVTV om toelichting te geven over het immunohematologisch beleid bij allogene stamceltransplantatie.

De enquête en samenvattende nota met aanbevelingen werden opgesteld door Linda Joosten en Marie-Paule Emonds, klinisch biologen en werd kritisch beoordeeld door het Medisch Comité van de DvB. De aanbevelingen werden ook afgetoetst met de klinisch biologen en klinici van de allogene transplantatiecentra.

Met dank aan alle transplantatiecentra die de moeite genomen hebben om deze enquête volledig in te vullen. Hierdoor hebben we een totaal zicht op de strategie van alle allogene HSCT centra die afhankelijk zijn voor hun bloedbevoorrading van DvB alsook van 3 centra die patiënten na allogene transplantatie opvolgen.

1.5. Fases in HSCT

De procedure van een stamceltransplantatie wordt opgedeeld in 3 fasen:

Fase 1 - Pretransplantatie

Als fase 1 kan de hele pretransplantperiode beschouwd worden, gaande van diagnose tot aan de effectieve transplantatie. In deze fase kunnen 2 periodes onderscheiden worden: de periode vóór conditionering en de periode vanaf conditionering tot aan de HSCT Dag -1.

Fase 2 – Transitie posttransplantatie

Fase 2 is de periode posttransplantatie en start ten laatste op de dag van HSCT Dag 0. De overgang naar fase 3 kan niet gefixeerd worden. Tot en met dag 100 gaat men ervan uit dat het om een transitie fase gaat. Vanaf dag 101 hangt het af van de status van de patiënt en het chimerisme om te besluiten tot 100% conversie van patiënt naar donor hematopoïese.

Dag 100 is een mijlpaal posttransplant. Meestal wordt overlijden tijdens de 1^e 100 dagen beschreven als Transplant Related Mortality (TRM).

Fase 3 – Na conversie

De start van fase 3 is arbitrair en vaak afhankelijk van de voorkeur van het centrum; soms na 6 maand, soms na 1 jaar. Fase 3 start in elk geval na volledige conversie van patiënt naar donor hematopoïese.

1.6. ABO incompatibiliteit

Bij donorselectie wordt rekening gehouden met onderstaande factoren in volgorde van belang:

- Eerste vereiste: HLA compatibiliteit A B C DRB1 DQB1 (DPB1)
 - HLA identieke familiale donor is standaardkeuze



- Verwante donor met 1 HLA mismatch
- Onverwante donor (MUD)
- Haplo-identieke verwante donor: 1^e graad familiale donor met 1 overgeërfd en 1 mismatch haplotype
- Navelstrengbloed
- Voorkeur voor mannelijk geslacht: allo-immunisatie bij vrouw 2-3x hoger
 - Broer > zus
- CMV serostatus: bij voorkeur CMV match
- Leeftijd: jongere donor heeft voorkeur
- Voorkeur voor ABO-compatibiliteit, major ABO mismatch zo mogelijk te vermijden maar ABO mismatch vormt geen barrière voor allo-HSCT, ABO antigenen komen nog niet tot expressie op HPC
- Morbiditeit donor

Door deze volgorde van selectiecriteria wordt de ABO barrière dikwijls overschreden bij stamceltransplantaties:

- slechts 50-60 % is ABO-compatibel
- 40-50 % is ABO-incompatibel
- type ABO incompatibiliteit (ABOi)
 - Minor incompatibiliteit: 20-25 %
 - Major incompatibiliteit: 20-25 %
 - Bidirectioneel: 3-5 %

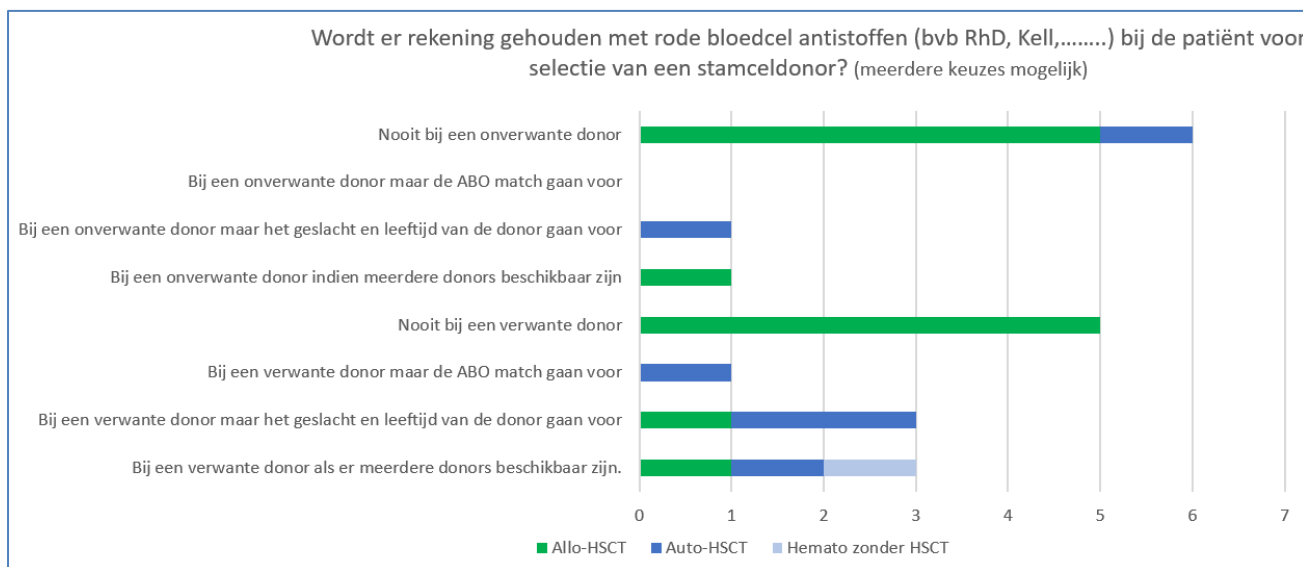
ABO-mm	Situation	Recipient	Donor
Minor (20-25% HCT)	donor ABO-antibodies directed against recipient RBCs	A, B, AB AB	O A, B
Major (20-25% HCT)	recipient ABO-antibodies directed against donor RBCs	O A, B	A, B, AB AB
bi-directional (3-5% HCT)	donor ABO-antibodies against recipient RBCs and vice versa	A B	B A

Worel N. 2016

Algemeen wordt aangenomen (35):

- ABO match is het meest ideaal
- minor ABO mismatch is te verkiezen boven major ABO mismatch
- effect van ABO mismatch is groter bij RIC dan bij full transplant

Met andere RBC antigenen en eventuele antistoffen wordt meestal weinig tot geen rekening gehouden. Uit de enquête blijkt dat de houding heel gevarieerd is en vaak ook van de individuele situatie van de patiënt afhangt. Andere criteria zoals geslacht, leeftijd en ABO match gaan voor op antistoffen tegen andere RBC antigenen.

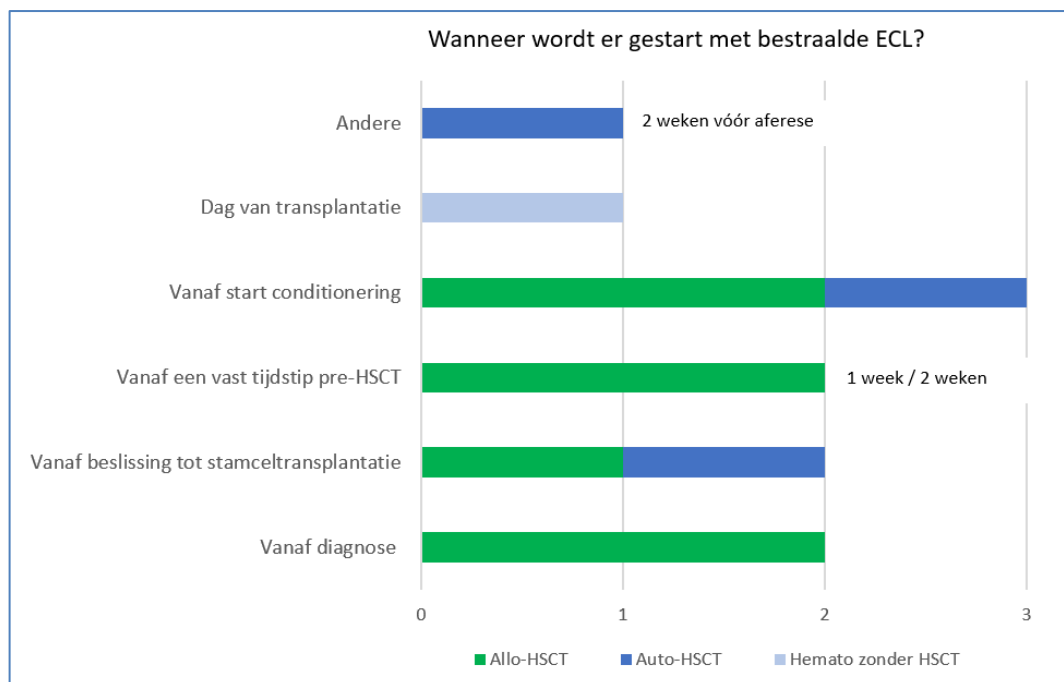


2. Allogene HSCT en bestraling

2.1. Enquête

Voor communicatie en registratie omtrent de noodzaak aan bestraalde bloedproducten wordt verwezen naar 6.1.1. Registratie transfusiebeleid.

Het ogenblik waarop gestart wordt met bestraalde ECL's varieert vanaf diagnose tot dag van transplantatie. In alle allogene HSCT-centra is dit ten laatste bij de start van conditioning.

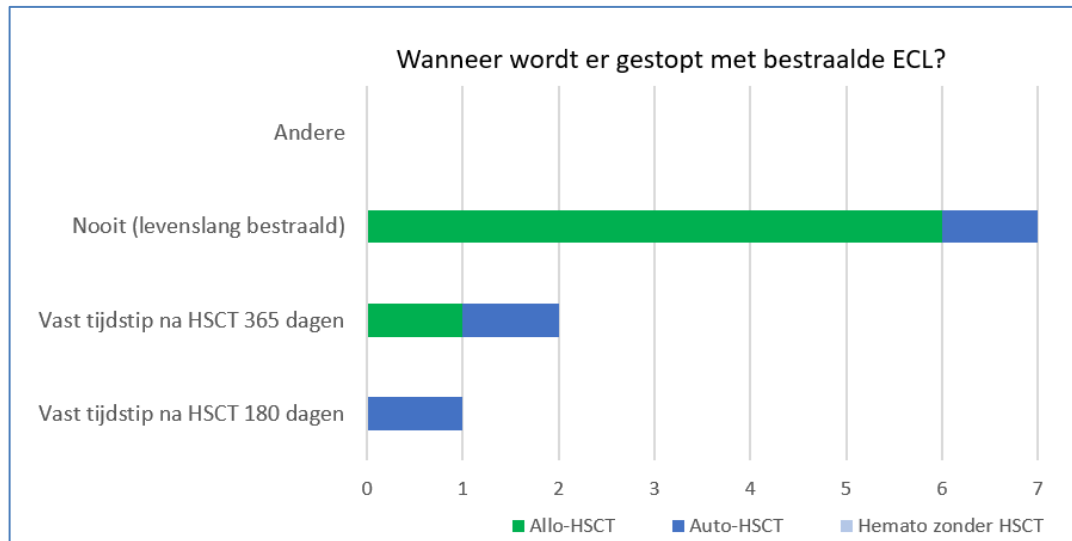


De meerderheid van de allogene HSCT centra blijft levenslang bestralen.



Enquête Transfusiebeleid bij allogene HSCT

V 2021 10 14



Ook uit een recent gepubliceerd internationaal ISBT forum rond transfusiepraktijken bij HSCT (9, 10) blijkt dat wereldwijd meer dan 50% levenslang bestraald bloed blijft toedienen na een allogene stamceltransplantatie. De redenen die hiervoor worden gegeven zijn: aanwezigheid van andere indicaties voor bestraling of nieuwe indicaties voor bestraling, herval of het ontbreken van follow-up informatie.



2.2. Literatuur en richtlijnen

	BCSH 2020 (8)	Duits 2020 (6)	Nederland 2020 (5)	EBMT 2019 (2)	HAS 2014 (1)	ANZSBT 2011 (7)
Vereist	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Start	vanaf initiatie conditionering	vanaf begin conditionering	vanaf conditionering	ten laatste bij start conditionering	vanaf start conditionering	vanaf start conditionering
Stop	Voorwaarden: - 6 maanden post-TX - Lymfo's > 1x10 ⁹ /L - geen actieve cGVHD - geen IS levenslang bij cGVHD of voortgezette IS, ook bij HL (alle stadia, levenslang), voorafgaande therapie met purine analogen (levenslang)	tot stop GVDH profylaxe (meestal na 6 maanden) of tot herstel immuunsysteem	tot 1 jaar na Tx	min. 6 maanden na HSCT of tot herstel immuunsysteem	min. 1 jaar, nadien ifv klinische toestand en graad van immuunsuppressie Voor onbepaalde duur bij cGVHD of voortgezette therapie met IS	bestraling aanhouden zolang GVHD profylaxis wordt toegediend, meestal min. 12 maanden post-transplantatie of tot aantal lymfocyten > 1x10 ⁹ /L, bestraling aanhouden zolang actieve cGVHD
Nota	BCSH 2020: bestraling zou niet nodig zijn bij reduced intensity conditioning (RIC), ernst van TA-GVHD in deze populatie en het moeilijk stellen van de diagnose maakt dat de richtlijn niet gewijzigd werd Bij herhaalde behandeling met ATG of anti-CD52, onvoldoende evidentie voor bepaling tijdsduur Bij CAR-T therapie (7d vóór en tijdens collectie en 3 maanden na infusie)	Aanhouden zolang GVHD of IS therapie Bij HL in alle stadia Bij NHL of hemato-onco patiënt onder purine analogen: vanaf start therapie, geen evidentie voor bepaling tijdsduur Bij hemato-onco patiënt onder ATG of anti-CD52, geen evidentie voor bepaling tijdsduur	Na fludarabine of andere T-cel depletierende therapie (volgens Farmacotherapeutisch kompas): tot 6 maanden na stop therapie Anti-CD52 bij hematologische ziekte ATG bij aplastische anemie bij beiden tot 6 maanden na voltooiën behandeling	Volledig en blijvend immunologisch herstel is moeilijk te bepalen, daarom soms levenslang aangehouden	Purine en pyrimidine analogen: tot 1 jaar na stop therapie Bij herhaalde behandeling met ATG of anti-CD52	HL: in alle stadia, vanaf diagnose Nucleoside analogen (lymfomen), min 1 jaar aanbevolen, levenslang te overwegen Alemtuzimab (anti-CD52) (CLL) (*)

(*) Hematologische aandoeningen waarbij bestraling te overwegen:

- Acute leukemie: vanaf diagnose
- B-cel maligniteit onder chemo/radiotherapie waardoor lymfo's < 0,5 x 10⁹/L
- T- en B-NHL: vanaf diagnose
- Aplastische anemie onder immuunsuppressiva



De meeste richtlijnen zijn het eens dat bestraalde bloedproducten vereist zijn bij patiënten die een allogene stamceltransplantatie ondergaan ten laatste vanaf de start van conditionering. Ook voor de stamcel donor dienen bij transfusienood in de periode 7 dagen vóór en tijdens stamceldonatie bestraalde bloedproducten geselecteerd te worden (8).

Er is geen discussie en absolute uniformiteit wat betreft de nood aan bestraalde ECL in fase 2. Er is minder uniformiteit wanneer er mag overgeschakeld worden naar standaard ECL post-transplantatie en in welke situaties levenslang bestraald bloed vereist is.

2.3. Aanbevelingen

Aanvragen van bestraalde bloedproducten beperkt zich anno 2020 tot rode bloedcelconcentraten (ECL) aangezien pathogeen geïnactiveerde bloedplaatjesconcentraten (PLT) en vers ingevroren plasma (VPVIM) veilig zijn wat TA-Graft Versus Host Disease (GVHD) betreft.

- Bestraalde erythrocytenconcentraten zijn absoluut vereist na allogene HSCT vanaf ten laatste de start van conditionering.
- Voor de stamcel donor zijn bestraalde bloedproducten vereist bij transfusie in de periode 7 dagen vóór en tijdens stamceldonatie.
- Bestraling moet aangehouden worden minimum zolang GVHD profylaxe wordt toegediend (min. 6-12 maanden na transplantatie) of tot herstel van het immuunsysteem (aantal lymfocyten $> 1 \times 10^9/L$).
- Bij chronische GVHD of blijvende nood aan immuunsuppressiva blijven bestraalde bloedproducten noodzakelijk.
- Daarnaast zijn er een aantal mogelijke indicaties in deze patiëntenpopulatie die bestraalde bloedproducten vereisen zoals:
 - Hodgkin lymfoom in alle stadia: levenslang
 - therapie met purine analogen: vanaf start therapie, geen evidentie voor tijdsduur noodzaak bestraald; richtlijnen variëren van min. 6-12 maanden na stop therapie tot levenslang
 - therapie met ATG of anti-CD52 (Alemtuzimab), geen evidentie voor tijdsduur noodzaak bestraald
- Omdat een volledig en blijvend immunologisch herstel moeilijk te definiëren en aan te tonen is en gezien de vele uitzonderingen die blijvend bestraalde bloedproducten vereisen, zijn er argumenten om uit uniformiteit levenslang bestraalde bloedproducten te selecteren bij patiënten die ooit een allogene HSCT ondergingen.

3. Preventie van door transfusie overgedragen CMV infectie (TTI-CMV)

3.1. Enquête

Van de 10 HSCT-centra zijn er 5 die erythrocytenconcentraten van CMV seronegatief geteste donoren selecteren voor allogene stamceltransplantaties waarbij receptor én donor CMV IgG negatief zijn.

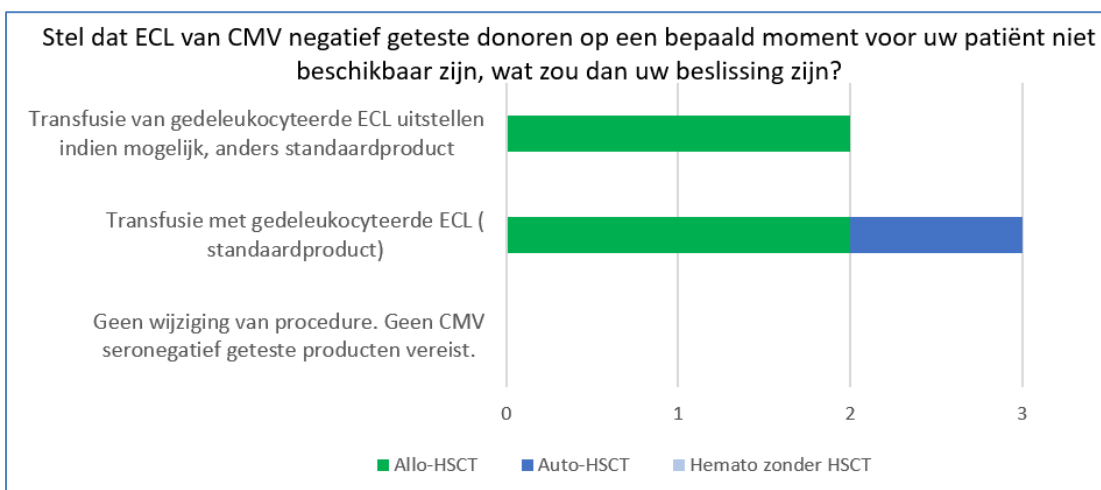
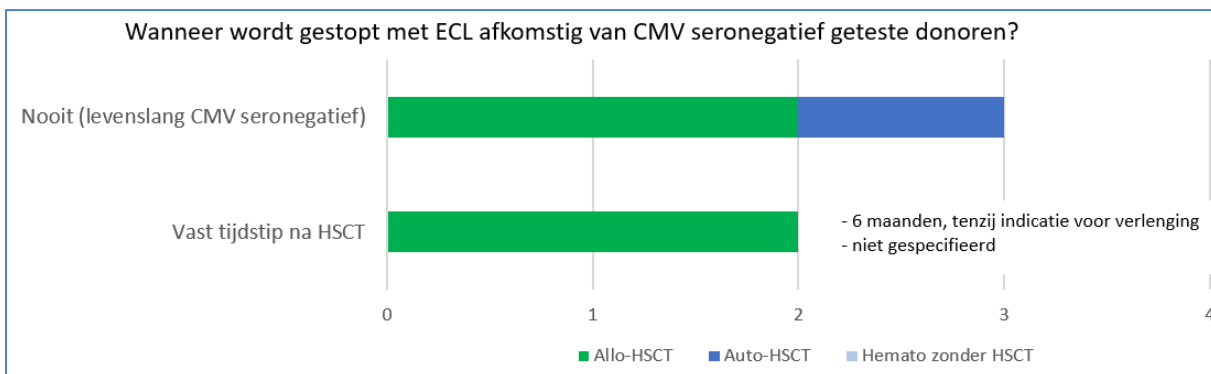
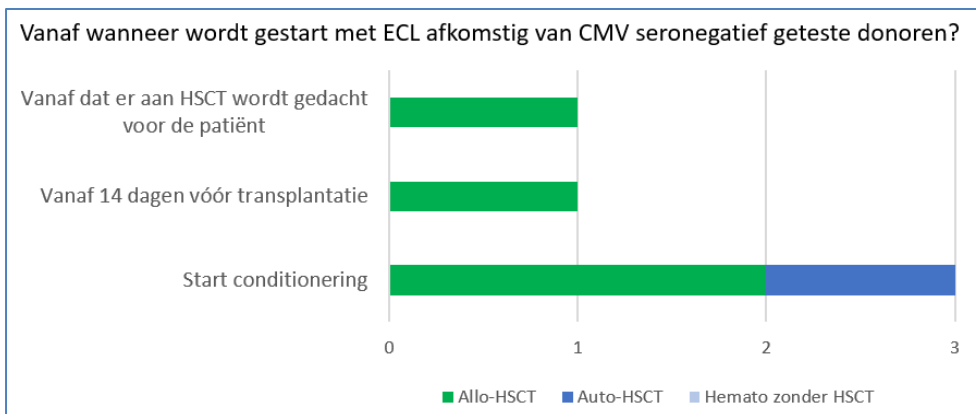
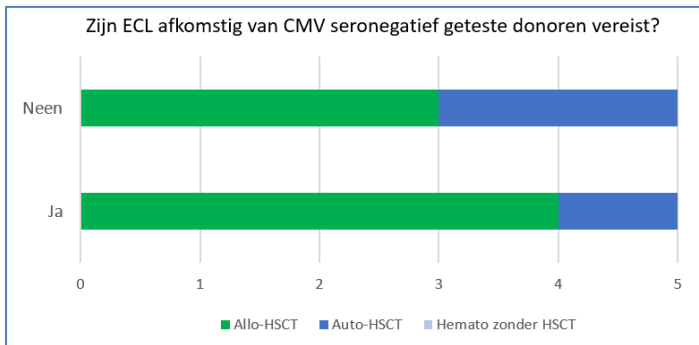
Start voor selectie van dergelijke bloedproducten varieert vanaf beslissing tot allogene stamceltransplantatie tot start conditionering. 3 Centra blijven levenslang CMV seronegatieve bloedproducten toedienen. De 2 andere centra stoppen na een vast tijdstip: na 6 maanden, eventueel langer indien geïndiceerd op aangeven van de transplantatie arts, door het andere HSCT-centrum wordt de tijd niet gespecificeerd in de enquête.

In geval van stocktekort schakelen 3 van de 5 centra direct over naar standaard 'prestorage gedeleukocyteerde' ECL, 2 centra zouden indien mogelijk de transfusie uitstellen.



Enquête Transfusiebeleid bij allogene HSCT

V 2021 10 14



3.2. Literatuur en richtlijnen

Er zijn onvoldoende gecontroleerde klinische studies tussen 'prestorage leukoreduced' bloedproducten (LR) versus CMV seronegatieve gedeleukocydeerde bloedproducten (LR en CMV-) om de veiligheid voor TT-CMV 100% te garanderen. Dergelijke studies zullen ook niet meer gebeuren. Evidentie zal moeten komen van klinische studies waarbij, bij primo CMV infectie wordt aangetoond dat de CMV stam bij de patiënt (urine of bloed) overeenkomt met de CMV stam bij de donor. Gerandomiseerde klinische studies zijn niet mogelijk omwille van de zeer lage incidentie van TT-CMV.

In grote reeksen observationele studies werd geen verschil gezien in incidentie van TT-CMV tussen niet-CMV geteste LR bloedproducten (**CMV-U, untested**) en LR bloedproducten van CMV seronegatief geteste donoren (**CMV-N, seronegatief**). CMV transmissie werd beoordeeld met CMV PCR post-HSCT na toediening van CMV-U bloedproducten bij stamceltransplantaties met CMV seronegatieve receptor en donor.

- 2011 Thiele et al (14):
 - 23 patiënten
 - 1846 CMV-U bloedproducten van 3180 donoren
 - geen CMV transmissie gedetecteerd
 - 17/23 patiënten met passief verworven CMV IgG (CMV IgM en PCR negatief)
- 2012 Nash et al (16):
 - 100 patiënten waarvan 46 enkel CMV-U bloedproducten kregen
 - 3690 CMV-U bloedproducten
 - geen seroconversie
 - 2 patiënten met passief verworven CMV IgG (CMV IgM en PCR negatief)
- 2013 Kekre et al (17):
 - 89 patiënten CMV-N bloedproducten
 - 77 patiënten CMV-U bloedproducten
 - positieve PCR bij 4 patiënten: 3 in CMV-N groep (CMV disease bij 2) en 1 in CMV-U groep
 - geen verschil in secundaire outcome (verblijfsduur, opname ICU, acute of chronische GVHD en 100d nonrelapse mortality)
- 2015 Hall et al 2015 (19):
 - 76 patiënten waarvan meerderheid T-cel depletie onderging met alemtuzumab of ATG
 - 1442 CMV-U bloedproducten van 1862 donoren
 - geen CMV transmissie vastgesteld

Ook een recente systematische review van Mainou (21) kon geen verschil aantonen tussen beiden.

Anno 2020 weerhoudt geen enkele internationale richtlijn (zie Appendix 2) nog de vereiste voor CMV seronegatief geteste donaties voor transfusies bij allogene stamceltransplant patiënten in kader van preventie van TT-CMV.

3.3. Aanbevelingen

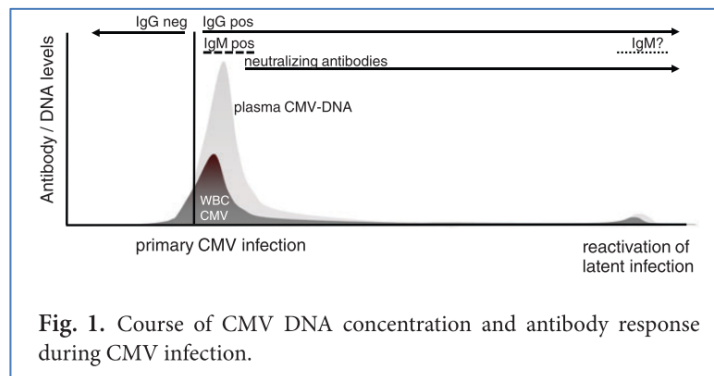
Erytrocytenconcentraten zijn standaard prestorage gedeleukocyteerd. Door leukoreductie daalt het aantal WBC onder 1×10^6 WBC per unit, hetgeen resulteert in zeer lage CMV virale kopies. Deze graad van leukoreductie is voldoende om preventief te zijn voor TT-CMV. ECL kunnen als CMV veilig worden beschouwd (15).

Pathogeen reductie van bloedplaatjesconcentraten zorgt ervoor dat bloedplaatjesconcentraten CMV veilig zijn.

Door transfusies kunnen patiënten CMV antistoffen met hoge aviditeit passief verwerven. Dergelijke passief verworven CMV IgG antistoffen kunnen bescherming bieden tegen CMV infectie.



Donoren met primaire CMV infectie kunnen zich in de window fase bevinden met hoge viremie maar nog negatieve serologie. Seronegatieve bloedproducten van dergelijke donoren kunnen CMV overdragen (22).



Ziemann M. 2017

Vroegtijdige detectie van CMV infectie post-transplantatie door systematische screening op CMV met PCR en preëemptieve therapie zijn intussen beschikbaar en algemeen toegepast ter preventie en opvolging van CMV infectie na allogene stamceltransplantaties.

Er kan besloten worden dat ECL van CMV seronegatief geteste donaties niet meer vereist zijn voor HSCT indicaties.

4. Transfusiebeleid bloedgroepen

Het transfusiebeleid na stamceltransplantatie is erop gericht compatibele bloedproducten te selecteren ter preventie van hemolytische transfusiereacties en verschilt in se niet van een klassiek transfusiebeleid.

Bij allogene HSCT moet vooral rekening gehouden worden met het regelmatig voorkomen van ABO, RhD en/of andere RBC mismatches tussen donor en receptor. Dergelijke mismatches kunnen op basis van de antistoffen bij de patiënt reeds incompatibel zijn vanaf dag 0. Het transfusiebeleid is erop gericht maximaal met dit gegeven rekening te houden.

Daarenboven zal de patiënt in de eerste maanden post-transplantatie van patiënt-type bloedgroep, al dan niet gemengd met transfusiebloed, overgaan naar een donor-type bloedgroep.

Het transfusiebeleid wordt in 3 fasen opgesplitst.

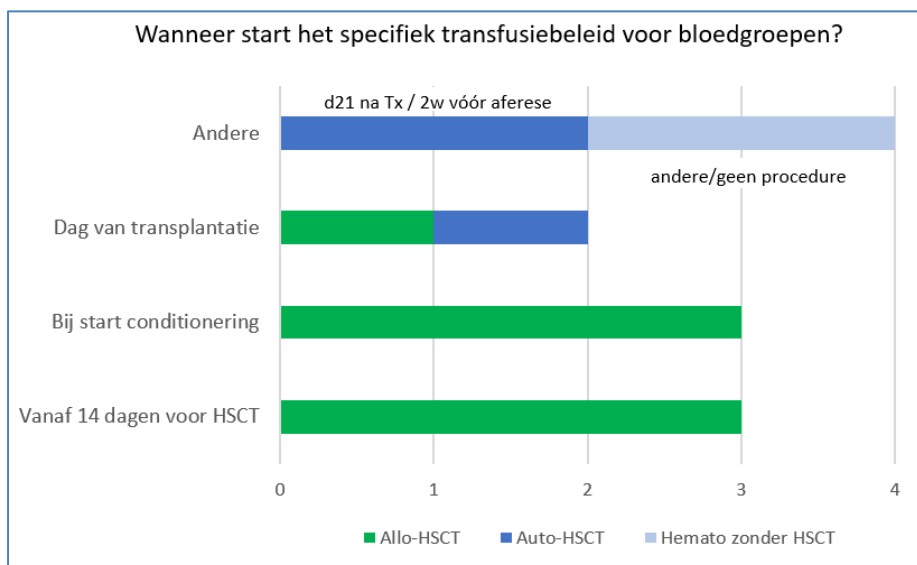
- Fase 1 - pre-transplantatiefase: selectie van bloedproducten compatibel met patiënt
- Fase 2 - transitie fase post-transplantatie: selectie van bloedproducten compatibel met patiënt én donor
- Fase 3 - na volledige conversie naar donor bloedgroep: beleid rond selectie van bloedproducten varieert tussen compatibiliteit met donor bloedgroep of aanhouden van transfusiebeleid fase 2

Begin- en eindpunt van het specifiek transfusiebeleid in fase 2 is in de literatuur niet eenduidig en varieert tussen de verschillende HSCT-centra.

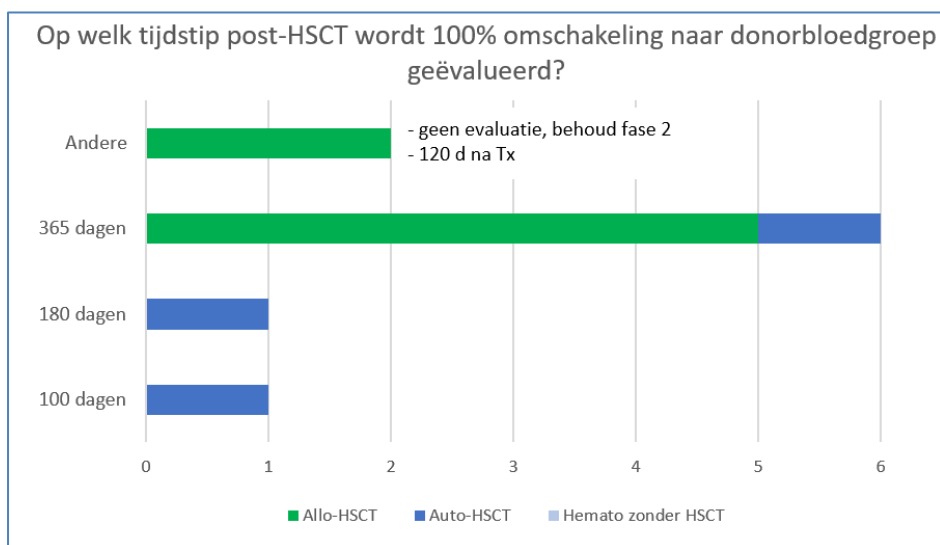
4.1. Enquête

4.1.1 Fase 2

Het starttijdstip voor het specifieke transfusiebeleid in fase 2 varieert, ook binnen de allogene HSCT-centra, van 14 dagen vóór transplantatie tot de dag van transplantatie.



Nota: 'd21 na Tx' bij andere is antwoord van autoloog HSCT-centrum dat allogene stamceltransplant patiënten opvolgt vanaf dag +21



De meeste allo-HSCT centra die het transfusiebeleid aanpassen in fase 3 evalueren 100% omschakeling na 365 dagen. Allo-HSCT centra die het transfusiebeleid van fase 2 behouden doen geen evaluatie.

4.1.2 Bloedselectie

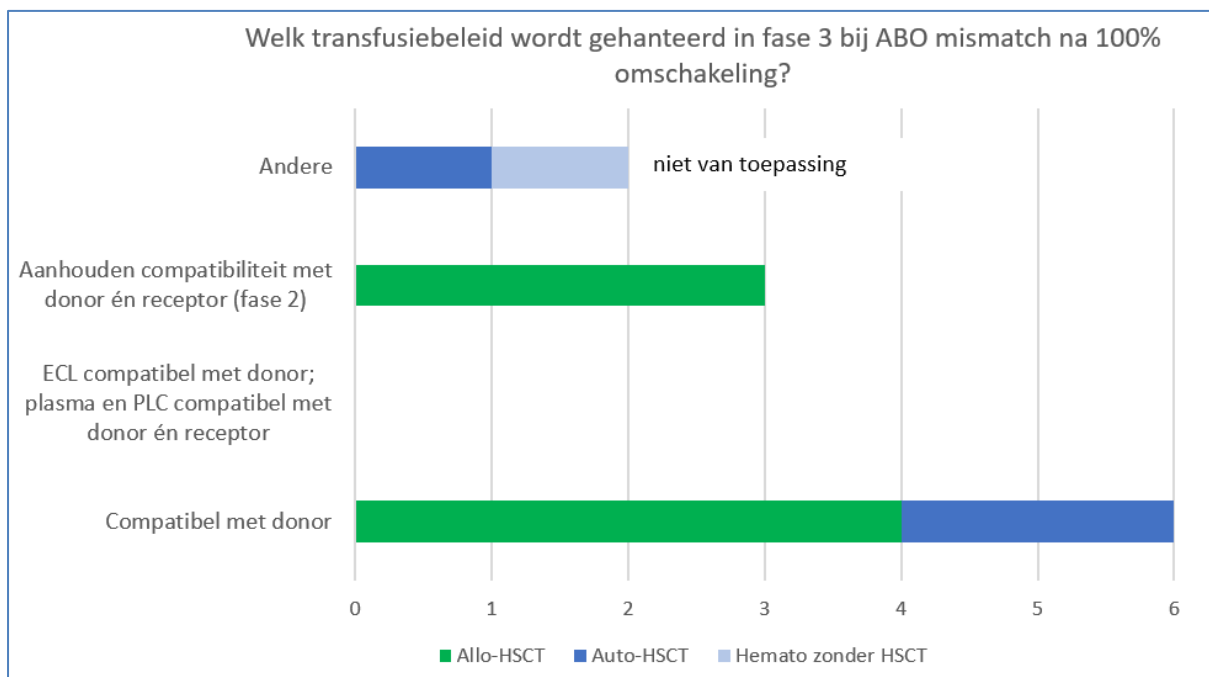
Alle centra houden in fase 2 standaard rekening met zowel donor als patiënt bloedgroep voor alle bloedcomponenten

In fase 3 varieert het transfusiebeleid.

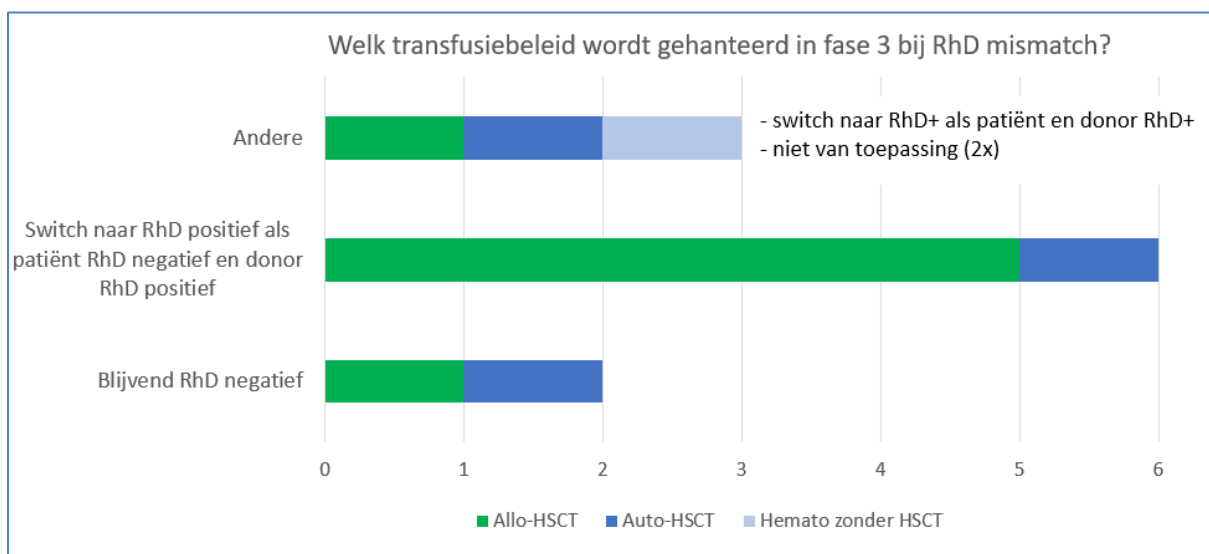


Enquête Transfusiebeleid bij allogene HSCT

V 2021 10 14



6 Centra schakelen over naar ABO compatibiliteit met donor, onder voorwaarde van 100% omschakeling naar donor bloedgroep. 3 Centra blijven levenslang het transfusiebeleid van fase 2 aanhouden, d.w.z. compatibel met donor én patiënt.



Omschakeling naar RhD compatibiliteit met donor in fase 3 wordt toegepast in 6 centra. Hierbij is er geen 1 op 1 verhouding met de ABO strategie.

- 1 Allogeen HSCT-centrum behoudt het transfusiebeleid fase 2 bij ABO mismatch maar schakelt over naar RhD positief bij major RhD mismatch.
- 1 Autoloog HSCT-centrum schakelt over naar ABO bloedgroep donor maar blijft RhD negatief bloed selecteren.



4.2. Literatuur en richtlijnen

4.2.1 Fase 2

Start van het specifiek transfusiebeleid in fase 2 varieert van 14 dagen vóór HSCT tot ten laatste de dag van HSC infusie. In een Europese enquête uitgevoerd door Worel in 2010 (24) selecteerde 7 op 10 centra receptor ABO-type bloedcomponenten tot de dag van HSC transplantatie. In de meest recente richtlijnen wordt aanvang van het aangepast transfusiebeleid aanbevolen vanaf de start van conditioning (zie Appendix 1).

Kopko et al (30) geeft aan dat sommige centra bij minor ABO incompatibiliteit reeds in fase 1 donor type RBC selecteren met als doel het aantal receptor RBC te reduceren voor in het geval een 'passenger lymphocyte syndrome' zou optreden. Deze praktijk wordt echter niet ondersteund door gecontroleerde klinische studies.

Voor selectie van donor compatibele bloedcomponenten in fase 3 dient een 100% omschakeling naar donorbloedgroep aangetoond te worden met minimum aanwezigheid van donor type RBC en afwezigheid van receptor IHA gericht tegen donor RBC. Andere factoren die mee in rekening gebracht kunnen worden voor omschakeling naar donor type RBC zijn een evaluatie van de transfusienood en chimerisme bepalingen.

4.2.2 Bloedselectie

4.2.2.1. ABO

Richtlijnen zijn in overeenstemming voor wat betreft de bloedselectie in **fase 2** van de stamceltransplantatie. De geselecteerde bloedcomponenten moeten compatibel zijn met donor én patiënt.

Table 2. Component transfusion for ABO-incompatible progenitor cell transplantation (modified from O'Donoghue et al. [14])

Recipient	Donor	Phase I, all products	Phase II					Phase III, donor-compatible, all products	Phase III, donor- and recipient-compatible				
			RBCs	platelets 1st choice	platelets 2nd choice	plasma 1st choice	plasma 2nd choice		RBCs	platelets 1st choice	platelets 2nd choice	plasma	
<i>Major incompatibility</i>													
O	A	R	O	A	AB, B, O	A	AB	D	D	A	AB, B, O	A, AB	
O	B	R	O	B	AB, A, O	B	AB	D	D	B	AB, A, O	B, AB	
O	AB	R	O	AB	A, B, O	AB	NA	D	D	AB	A, B, O	AB	
A	AB	R	A	AB	A, B, O	AB	NA	D	D	AB	A, B, O	AB	
B	AB	R	B	AB	B, A, O	AB	NA	D	D	AB	B, A, O	AB	
<i>Minor incompatibility</i>													
A	O	R	O	A	AB, B, O	A	AB	D	D	A	AB, B, O	A, AB	
B	O	R	O	B	AB, A, O	B	AB	D	D	B	AB, A, O	B, AB	
AB	O	R	O	AB	A, B, O	AB	NA	D	D	AB	A, B, O	AB	
AB	A	R	A	AB	A, B, O	AB	NA	D	D	AB	A, B, O	AB	
AB	B	R	B	AB	B, A, O	AB	NA	D	D	AB	B, A, O	AB	
<i>Bidirectional incompatibility</i>													
A	B	R	O	AB	B, A, O	AB	NA	D	D	AB	B, A, O	AB	
B	A	R	O	AB	A, B, O	AB	NA	D	D	AB	A, B, O	AB	

D = Donor; R = recipient; NA = not applicable.

Kopko et al. 2016

Bij selectie van bloedplaatjes moet enerzijds rekening gehouden worden met de A en B antigenen die tot expressie komen op de bloedplaatjesmembraan en met de natuurlijke anti-A/anti-B antistoffen bij patiënt én stamcel donor.

Bij selectie van major ABO incompatibele bloedplaatjes kan vorming van anti-A en/of anti-B gestimuleerd worden en kan refractoriteit aan bloedplaatjes ontstaan. Meestal is de invloed op overleving van bloedplaatjes beperkt tenzij bloedplaatjes afkomstig zijn van 'high expresser' (7%) donoren (38).

Anderzijds moeten bij selectie van minor ABO incompatibele bloedplaatjes hoge titers incompatibele IHA vermeden worden. Deze kunnen aanleiding geven tot een hemolytische transfusiereactie.



In richtlijnen geldt als 1^e keuze:

- Bij major ABOi HSCT: donor type PLC en plasma in fase 2
- Bij minor ABOi HSCT: receptor type PLC en plasma in fase 2

In geval van bidirectionele ABOi kan de volgorde in 2^e keuze bij selectie van bloedplaatjes verschillen naargelang de richtlijn.

Wegens de korte houdbaarheid van bloedplaatjes en de beperkte beschikbaarheid van AB en B bloedplaatjes is de opgegeven selectiekeuze meestal niet mogelijk en dienen centra hun beleid aan te passen.

O'Donghaile (26) en Kopko (30) stellen het beschermen van de RBC engraftment als prioriteit in fase 2 en leggen de nadruk op het vermijden van toediening van PLC en plasma met incompatibele IHA die innesteling van donor stamcellen kunnen beletten. Bij selectie van incompatibele bloedplaatjes wordt voorkeur gegeven aan incompatibele IHA tegen de receptor ABO antigenen.

In **fase 3** blijven bij een minor en bidirectionele ABOi HSCT de oorspronkelijke ABO antigenen van de receptor levenslang aanwezig op weefselcellen (nier, endotheel), in lichaamsvloeistoffen (bij secretors) en gebonden aan bepaalde plasmaproteïnen zoals vWF. Dit is de reden aangegeven door O'Donghaile (26) en Kopko (30) om ook in fase 3 PLC en plasma te selecteren compatibel met zowel donor als receptor, dus aanhouden van het transfusiebeleid in fase 2, om transfusie van IHA tegen ABO antigenen op native receptor endotheelcellen te vermijden bij minor ABOi.

Andere mogelijkheden om blootstelling aan incompatibele IHA te vermijden bij bloedplaatjestransfusie zijn:

- bepalen van IHA-titer bij bloedplaatjesdonoren en enkel deze met lage titer te gebruiken voor ABO incompatibele bloedplaatjestransfusie (24, 26, 30)
- bewaring van bloedplaatjes in platelet additive solution (PAS); het plasmagehalte en de verwachte titer IHA dalen daarmee met 60-70% (24, 30, 31)
- gewassen of volume gereduceerde PLC bij hoge titer IHA (26)
- bloedplaatjes van A2 donoren (lage expressie A antigeen) i.p.v. O bloedplaatjes (31)

Voorwaarde voor omschakeling naar donor type RBC en eventueel donor type PLC en plasma in fase 3 is het aantonen van 100% omschakeling naar de donor bloedgroep (zie ook 5.2.2.). De EBMT richtlijnen (2) behouden in fase 3 het transfusiebeleid van fase 2 zowel voor RBC, PLC als plasma.

In de Nederlandse richtlijn bloedtransfusiebeleid (5) wordt geadviseerd om in geval van minor en major ABOi minimaal 1 jaar na transplantatie rekening te houden met receptor én donor bloedgroep en antistofkarakteristieken; bij totale donor stamcel engraftment en hematopoïese, selectie conform stamceldonor.



Table 23.1 RBC, platelet, and plasma transfusion support for patients undergoing ABO-incompatible HSCT

ABO incompatibility	Recipient	Donor	Phase I ^c All products	Phase II and phase III ^c				
				RBC Choice ^a	Platelets		Plasma	
					First choice	Second choice ^a	First choice	Second choice
Major	O	A	Recipient	O	A	AB, B, O	A	AB
	O	B	Recipient	O	B	AB, A, O	B	AB
	O	AB	Recipient	O	AB	A, B, O	AB	–
	A	AB	Recipient	A, O	AB	A, B, O	AB	–
	B	AB	Recipient	B, O	AB	B, A, O	AB	–
Minor	A	O	Recipient	O	A ^b	AB, B, O	A	AB
	B	O	Recipient	O	B ^b	AB, A, O	B	AB
	AB	O	Recipient	O	AB ^b	A, B, O	AB	–
	AB	A	Recipient	A, O	AB ^b	A, B, O	AB	–
	AB	B	Recipient	B, O	AB ^b	B, A, O	AB	–
Bidirectional	A	B	Recipient	O	AB	B, A, O	AB	–
	B	A	Recipient	O	AB	A, B, O	AB	–

– not applicable

^aChoices are listed in the order of preference

^bFor practical reasons, the use of donor type platelets might be defined as first choice, in phase III, i.e., after complete engraftment

^cPhase I until preparative regimen, phase II until complete engraftment, phase III after complete engraftment.

EBMT handbook 2019

Een overzicht van de verschillende strategieën wordt gegeven in Appendix 1.

4.2.2.2. RhD

- Terminologie RhD mismatch en RhD incompatibiliteit: minor-major

Table II - Terminology for D mismatch and incompatibility in haematopoietic progenitor cell transplantation.

Donor antigen	Recipient antigen		
	D negative with anti-D	D negative without anti-D	D positive
D negative with anti-D	Identical	Identical	Minor incompatibility
D negative without anti-D	Identical	Identical	Minor mismatch
D positive	Major incompatibility	Major mismatch	Identical

D positive individuals cannot generally produce a D alloantibody (anti-D), and D negative individuals develop anti-D only if exposed to D positive red blood cells. Only the rare donor/recipient pair with anti-D before transplantation represents D antigen incompatibility. Minor: recipient carries the cognate antigen for a donor antibody. Major: recipient can form the cognate antibody for a donor antigen.

Cid et al. 2014

- Voor transfusiebeleid in fase 2 bestaan er bij RhD mismatch 2 strategieën:
 - Selectie van RhD negatieve RBC en PLC tenzij stamceldonor én receptor beiden RhD positief zijn (2,3,30,36,37).

Franse richtlijnen geven aan dat bij selectie van RhD incompatibele bloedproducten de voorkeur uitgaat naar compatibiliteit met de donor. Bij de immuungecompromitteerde patiënt dient in geval van major RhD mismatch RhD profylaxe stopgezet te worden vanaf de conditionering (34,37).

Anti-D alloimmunisatie treedt vooral op bij een minor RhD mismatch: incidentie varieert in studies van 0-10 % en is afhankelijk van de ziektestatus, het conditioneringsschema en het type HSC-graft (28,31).

Indien RhD negatieve PLC niet beschikbaar zijn, is selectie van RhD positieve PLC toegelaten voor niet-gesensitiseerde RhD negatieve receptoren; resusprofylaxis dient overwogen te worden bij vruchtbare vrouwen (3,31).

- Selectie RhD donor type RBC en PLC post-transplantatie (31).

Rhesus D mismatch	Recipient	Donor	RBC and platelet support from start of conditioning regimen	RBC and platelet support after HSCT
Rh D	positive negative	negative positive	positive negative	negative positive

- Voor transfusiebeleid in fase 3 geldt dat bij een major RhD mismatch (RhD- receptor en RhD+ donor) omgeschakeld kan worden naar RhD positieve RBC en PLC onder voorwaarde van RBC engraftment, d.w.z. aanwezigheid van RhD positieve RBC en afwezigheid van anti-D (2,30).

4.2.2.3. **Andere antigenen**

EBMT (2) en Franse richtlijnen (1,34,37) houden bij bloedselectie ook rekening met resondergroepen en Kell. Voor andere antigenen wordt enkel gematched in geval van allo-immunisatie.

- Zo mogelijk compatibel voor **CcEe** zowel met donor als receptor

Indien compatibiliteit met donor én receptor niet mogelijk is, zijn de richtlijnen niet eenduidig: EBMT geeft voorkeur voor RBC compatibiliteit met receptor tot verschijnen van donor type RBC, Franse richtlijnen geven voorrang aan donor compatibiliteit tenzij patiënt As heeft tegen betrokken Ag.

Table 3 CcEe Ag compatibility rules for RBC transfusion

Recipient	HSC graft donor			Recipient	HSC graft donor		
	C+ c-	C+ c+	C- c+		E+ e-	E+ e+	E- e+
C+ c-	C+ c-	indifferent	C- c+ ^a	E+ e-	E+ e-	indifferent	E- e+ ^a
C+ c+	C+ c-	indifferent	C- c+	E+ e+	E+ e-	indifferent	E- e+
C- c+	C+ c- ^{a,b}	indifferent	C- c+	E- e+	E+ e- ^{a,c}	indifferent	E- e+

^aIn the absence of Ab directed against HSC donor RBC Ag in recipient serum.
^bC+ c+ RBC blood products can be used if C+ c- products are unavailable.
^cE+ e+ RBC blood products can be used if E+ e- products are unavailable.

Lapierre et al. 2000

- **K**-negatieve units tenzij donor én receptor K positief.

4.2.2.4. **Relapse**

Bij relapse geeft Worel aan dat (24) bloed geselecteerd moet worden volgens de ABO bloedgroepbepaling op dat moment; in geval van mixed field, selectie van O bloed of receptor ABO type transfusies.

In een in 2010 uitgevoerd International ISBT Forum omtrent transfusiebeleid na ABO-incompatibele allogene stamceltransplantatie (24) werd geïnformeerd naar het aanbevolen ABO-type bij RBC transfusie na relapse. Strategie van 10 deelnemende Europese centra:

- Oostenrijk: RBC groep O,
- Denemarken: bij tekens van terugkeer naar receptor RBC bloedgroep terug naar transfusiepolitiek fase 2, indien geen tekens van terugkeer receptor ABO/D dan RBC transfusie compatibel met donor (fase 3),
- Duitsland (2 centra): terugkeer naar fase 2,
- Italië, Turkije: donor-type RBC als donor type RBC nog aantoonbaar, als DP terugkeer naar fase 2 (compatibel met donor en patiënt),
- Portugal: bij DP terug naar patiënt bloedgroep, compatibel in KP,
- Zweden: compatibel met donor en receptor zolang donor RBC detecteerbaar, d.i. terugkeer naar fase 2
- Zwitserland: patiënt individueel beoordeeld,
- UK: terug naar fase 2 bij DP, tenzij volledige omschakeling naar donor of volledige terugkeer naar receptor ABO/D type



4.2.2.5. 2^e Transplantatie

Kopko (30) maakt voor bloedselectie bij een 2^e transplantatie onderscheid tussen graft failure en herval:

- Bij graft failure van 1^e transplantatie: rekening houden met originele bloedgroep patiënt en bloedgroep van 2^e stamcel donor
- Bij herval: 3 bloedgroepen in rekening brengen, O RBC en AB plaatjes en plasma, indien geen AB plaatjes: bloedplaatjes die engraftment van 2^e donor niet beletten (geen IHA tegen 2^e donor RBC)

4.3. Aanbevelingen

4.3.1 Fase 2

Fase 2 is de transitie fase post-transplantatie tot volledige innesteling, d.w.z. tot volledige omschakeling naar de donor erytropoïese. Het specifiek transfusiebeleid bij ABO incompatibele HSCT start meestal bij aanvang van fase 2. De start van fase 2 is zowel in de geconsulteerde richtlijnen als binnen de Vlaamse centra behoorlijk variabel.

Het lijkt aangewezen om het tijdstip van de start van fase 2 te laten samenvallen met de start van de conditionering. Dat is ook de aanbeveling voor de start van bestraalde bloedproducten.

Fase 2 eindigt waar fase 3 begint en is de periode vanaf volledige innesteling en conversie naar de donor erytropoïese. Op welke manier dit wordt aangetoond is variabel, essentieel zijn:

- afwezigheid van receptor IHA tegen donor RBC bij major ABOi
- afwezigheid van receptor ABO Ag bij minor ABOi

Voor de start van fase 3 wordt geen aanbeveling geformuleerd, zowel de uitgevoerde testen voor het definiëren van 100% omschakeling, het tijdstip voor het bepalen van de omschakeling of zelfs de beslissing om het transfusiebeleid aan te passen na omschakeling zijn zeer sterk centrum afhankelijk (zie ook 5.2.2.).

4.3.2 Bloedselectie

De richtlijnen zijn eenduidig omtrent bloedselectie in fase 2. Alle bloedcomponenten moeten compatibel zijn met donor én patiënt.

Bij RKV worden bloedplaatjes bewaard in bewaarvloeistof (PAS) waardoor het plasma volume (en daardoor ook IHA titers) gereduceerd wordt tot 40%. Pool bloedplaatjes worden bereid uit 5 tot 6 donaties waardoor eventueel hoge titers worden verdund. Bij één-donor bloedplaatjes van bloedgroep O worden producten met hoge titer anti-A en/of B gemarkeerd met 'O enkel voor bloedgroep O'.

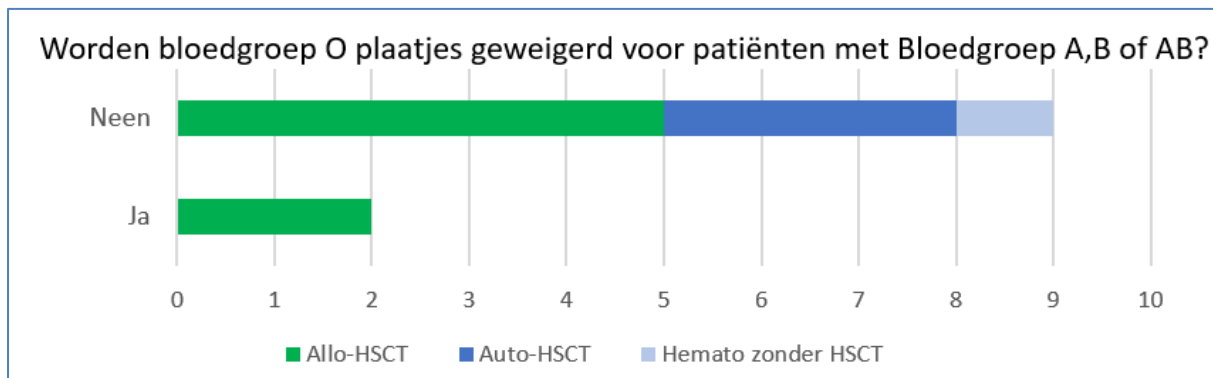
Toch zijn er 2 centra die O plaatjes weigeren voor patiënten met bloedgroep A, B, AB. Een hoge titer anti-A/anti-B wordt als reden opgegeven door het ene centrum, het andere centrum volgt in de 1^e weken post-HSCT strikt het gevraagde beleid door de hematoloog.





Enquête Transfusiebeleid bij allogene HSCT

V 2021 10 14



In fase 3 bestaan verschillende strategieën:

- Compatibel met donor
- Compatibel met donor voor ECL maar aanhouden transfusiebeleid fase 2 voor bloedplaatjes en plasma
- Aanhouden van compatibiliteit met donor én receptor (= fase 2 transfusiebeleid)

Deze strategieën kunnen naast elkaar blijven bestaan maar het moet op elk moment duidelijk zijn wat het transfusiebeleid is en dit moet sluitend geregistreerd worden in het LIS. Sommige patiënten zullen nooit fase 3 bereiken. Terugkeer naar fase 2 (recidief met graft failure) moet ook formeel geregistreerd worden.

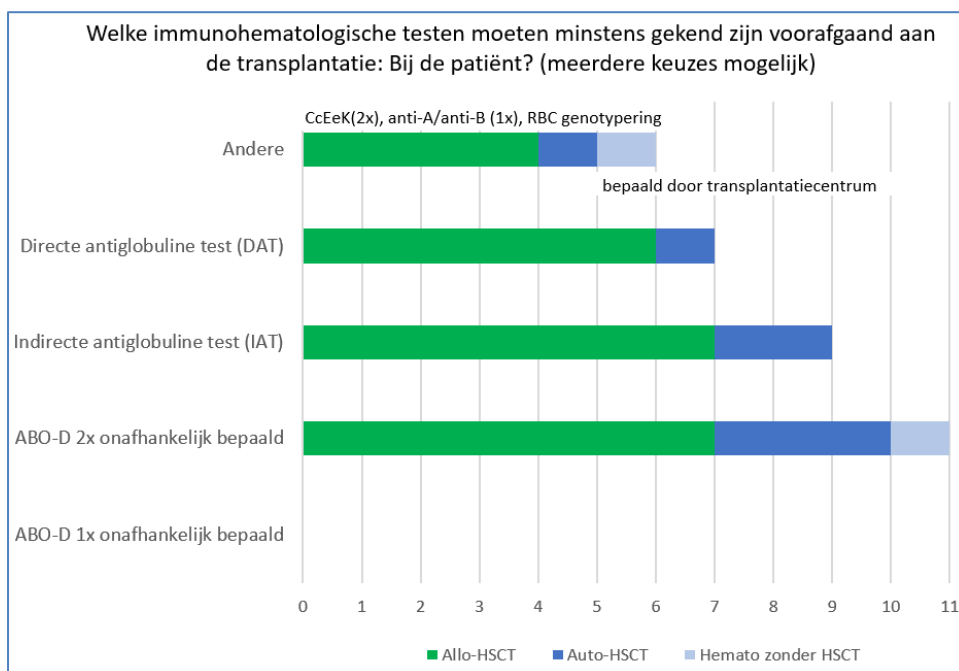
Bij een RhD mismatch met RhD positieve donor is een switch naar RhD positief aangewezen bij 100% omschakeling naar donor bloedgroep.



5. Immuun-hematologische testen

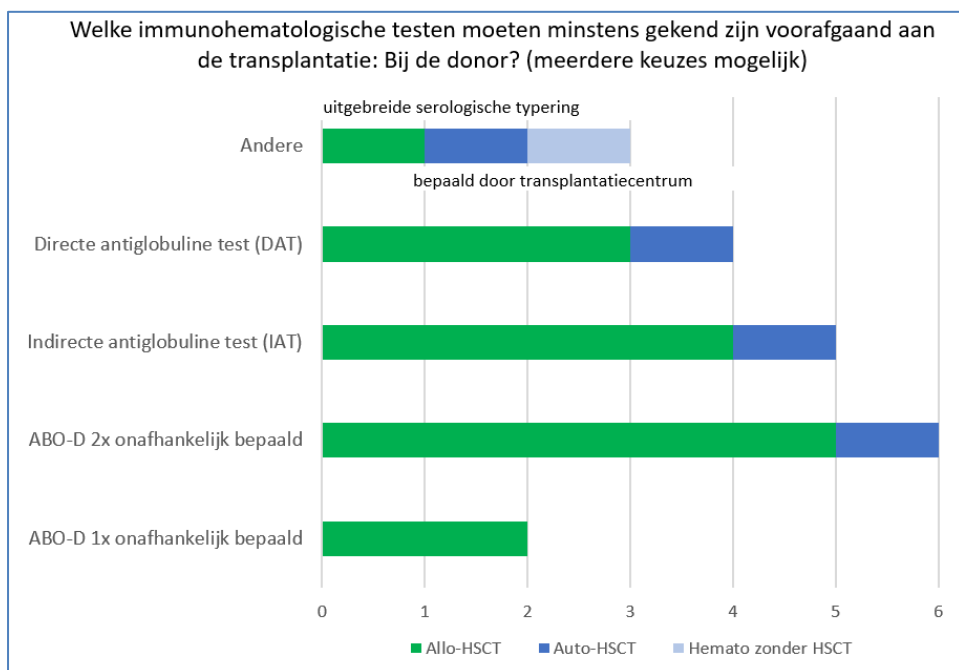
5.1. Enquête

5.1.1. Pre-transplantatie



Bij de patiënt worden standaard 2 onafhankelijke ABO/D bepalingen uitgevoerd. Voor wat resusondergroepen, antistofscreening en DAT betreft is er geen systematiek.

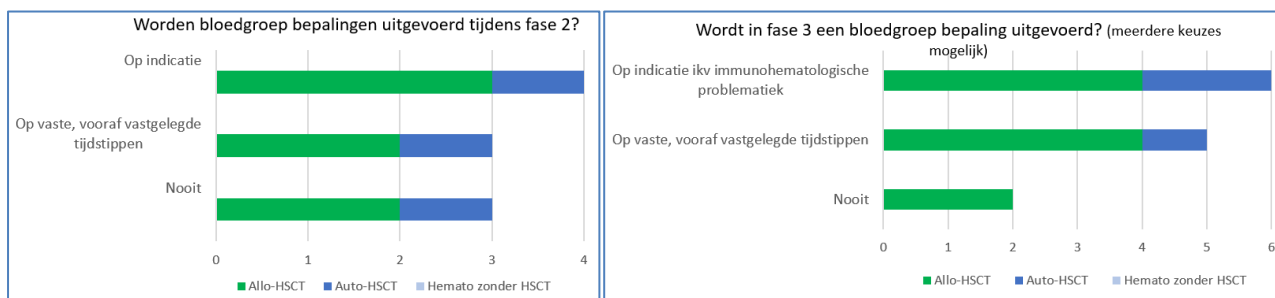
Bepaling van iso-agglutinen wordt vermeld door 1 allo-HSCT maar werd niet actief bevroagd.



Bij de donor zijn 2 onafhankelijke bloedgroepbepalingen niet altijd beschikbaar, ook antistofscreening en DAT ontbreken dikwijls. Er is daarbij vermoedelijk een verschil tussen familiale en onverwante donoren. Slechts 3 centra vermelden dat de vereiste testen voor een verwante donor identiek zijn aan deze van een onverwante donor.

Slecht 1 allo-HSCT voert een uitgebreide bloedgroep typering uit bij patiënt en donor.

5.1.2. Post-transplantatie



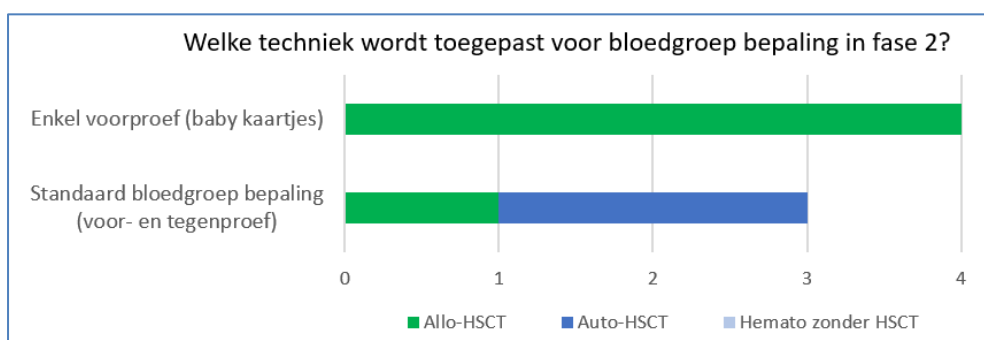
De bloedgroep in fase 2 wordt in 2 allo-HSCT centra maandelijks opgevolgd tot omschakeling. In 1 auto-HSCT centra dat ook allo-HSCT patiënten opneemt vanaf 21d post-HSCT wordt een controle gedaan na 1 jaar.

Bij 3 centra wordt nooit een bloedgroep bepaling uitgevoerd in fase 2, hieronder 2 allo-HSCT centra die het transfusiebeleid niet wijzigen van fase 2 naar 3 en 1 auto-HSCT centrum; in de andere centra op indicatie zoals bij aanvraag ECL, bij transfusiereactie of op vraag van transplantcentrum.

5 Centra voeren een bloedgroep bepaling in fase 3 uit op een vast tijdstip voor bepaling van 100% omschakeling en het afleveren van een nieuwe bloedgroepkaart, 4 hiervan ook voor wijziging van het transfusiebeleid in fase 3.

De 2 centra die aangeven nooit een bloedgroep bepaling uit te voeren in fase 3 behouden het transfusiebeleid van fase 2.

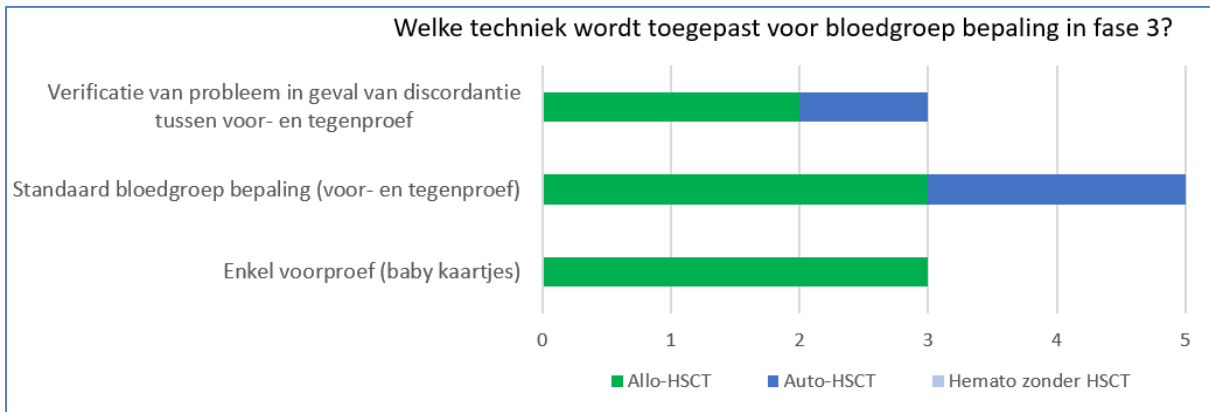
6 Centra voeren een bloedgroep bepaling uit in fase 3 op indicatie bij een immuun-hematologische problematiek.





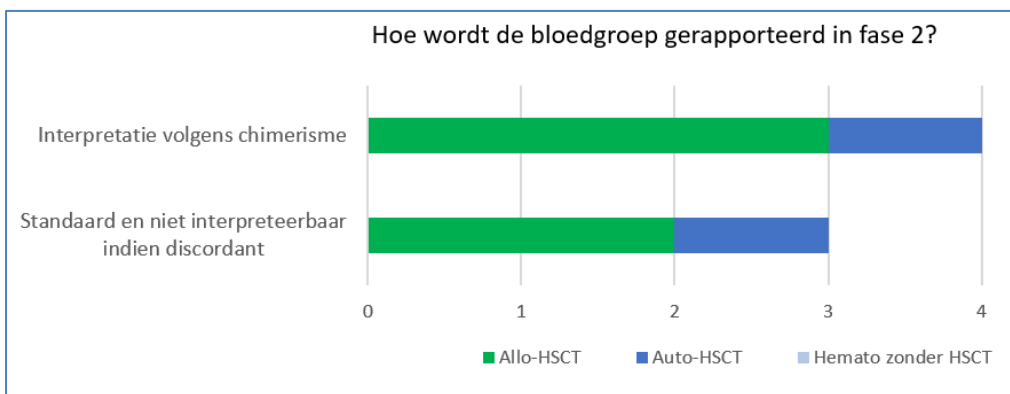
Enquête Transfusiebeleid bij allogene HSCT

V 2021 10 14

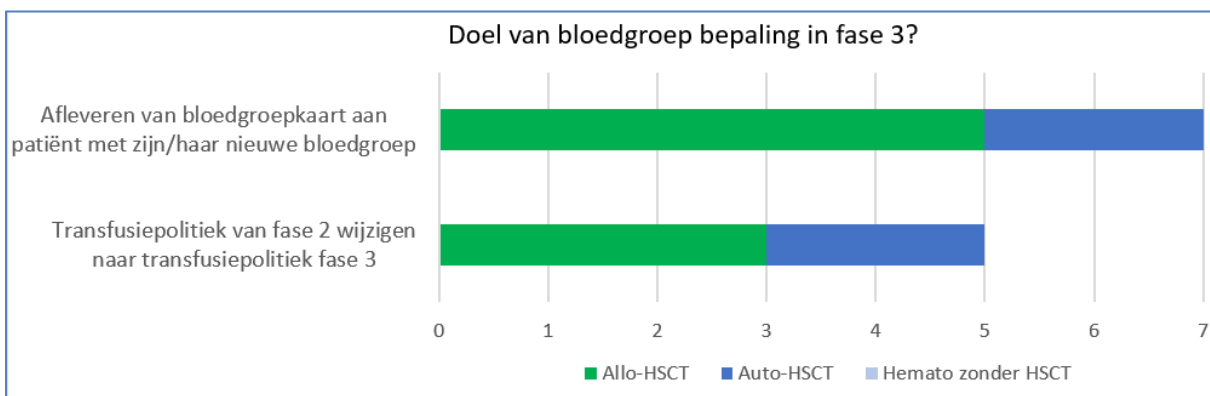


De gebruikte techniek voor een bloedgroepbepaling in fase 2 en 3 is een standaard bloedgroep bepaling met voor- en tegenproef of enkel een voorproef.

Slechts 3 van de 5 centra die in fase 3 een standaard bloedgroep bepaling uitvoeren met voor- en tegenproef, geven aan dat zij bij discordantie het probleem verifiëren.

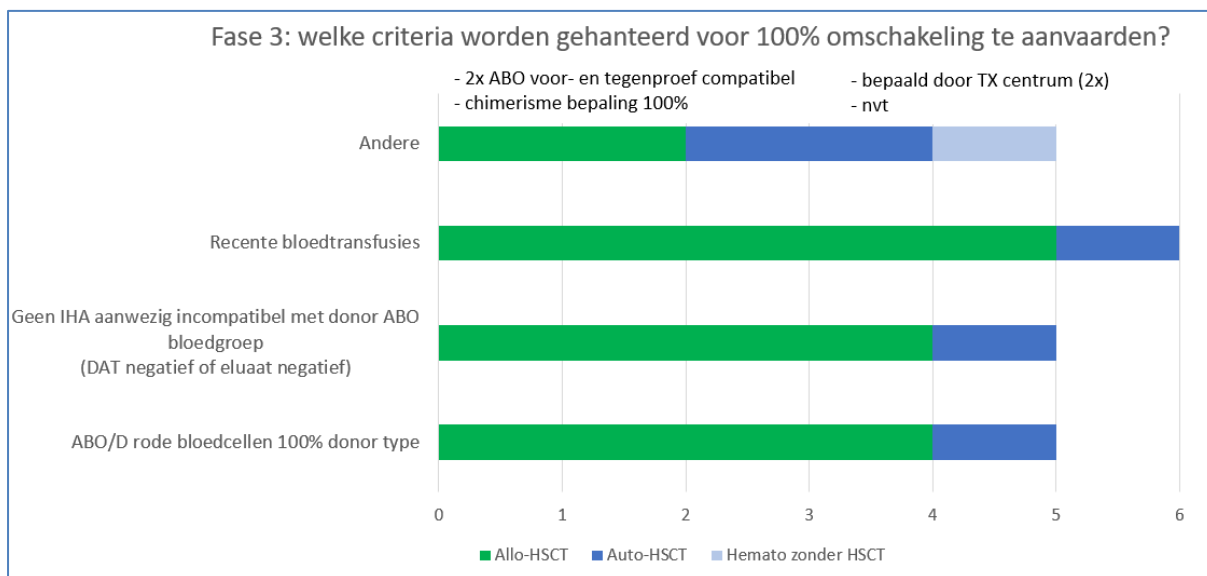


Voor de rapportage kijken de RKV bloedbanklabs af van andere centra door zijn chimerisme beoordeling.



Doel van een bloedgroepbepaling in fase 3 is het bepalen van 100% omschakeling naar donor bloedgroep voor wijziging van het transfusiebeleid en/of voor het afleveren van een nieuwe bloedgroepkaart.





Van de 6 centra die in fase 3 omschakelen naar donor type RBC stelt de meerderheid (5) volgende criteria voor omschakeling naar 100% donor bloedgroep:

- RBC van ABO/D donor type
- Afwezigheid van IHA incompatibel met donor RBC
- Geen recente transfusies (<3 maanden)

Voor 1 allo-HSCT centrum wordt de bloedgroep bepaling enkel uitgevoerd voor registratie van de nieuwe bloedgroep in het dossier, niet voor omschakeling van het transfusiebeleid (fase 2 blijft behouden). Zoals voor alle bloedgroepbepalingen gelden daarbij 2 onafhankelijke ABO/D bepalingen zonder discordanties tussen voor- en tegenproef.

Een ander allo-HSCT centrum dat het transfusiebeleid van fase 2 behoudt in fase 3 controleert de bloedgroep op een vast tijdstip post-HSCT, nl na 120 dagen. Voorwaarde is dat er geen transfusies plaatsvonden in de voorbije 4 maanden.

5.2.Literatuur en richtlijnen

5.2.1. Pre-transplantatie

In de literatuur aanbevolen testen pre-HSCT bij patiënt en donor zijn: ABO/D, OAS, DAT en titratie anti-A/anti-B bij ABOi. Franse richtlijnen (34) voegen hieraan nog een uitgebreid RBC fenotype toe met CcEe, K, Jk, Fy en Ss.

Titratie van anti-A/anti-B bij ABO incompatibiliteit pre-HSCT gebeurt in sommige centra voor eventuele plasma- of RBC-depletie van de greffe. Vragen omtrent dergelijke voorbehandeling van het stamcelproduct werden niet opgenomen in de enquête. Er wordt niet verder ingegaan op de richtlijnen hieromtrent.

Een andere indicatie voor titratie van anti-A/anti-B pre-HSCT bij ABOi is het inschatten van het risico op complicaties post-transplantatie.

Uit een enquête uitgevoerd door GITMO (Italian Bone Marrow Transplant Group) (38) in 2004 blijkt dat in Italiaanse transplantatiecentra:

- een uitgebreide RBC typering wordt uitgevoerd - voor het inschatten van het RBC chimerisme bij acute of uitgestelde hemolyse door non-ABO antistoffen - bij patiënt, familiale donoren en MUD door resp. 79.4%, 78.7% en 65.3% centra



- een OAS wordt uitgevoerd - voor bepalen bloedselectie en inschatten van mogelijke hemolytische reacties tegen non-ABO antigenen - bij patiënt, familiale donoren en MUD door resp. 75.7%, 71.8% en 60% centra
- anti-A/anti-B titratie wordt uitgevoerd bij patiënt, familiale donoren en MUD door resp. 87.5%, 78.1% en 68% centra
- 11.1% van de centra vindt 1 ABO/D bepaling bij de donor door het donorcentrum voldoende

5.2.2. Post-transplantatie

Complicaties vanwege het conditioneringsschema (myeloablatief of niet-myeloablatief) treden meestal op binnen 30 dagen, en complicaties die toe te schrijven zijn aan de transplantatie zijn meestal te zien op dag 100. De periode daarna wordt gerekend bij de lange termijn follow-up (35).

In de literatuur aanbevolen **IH-testen** post-HSCT zijn: ABO/D, OAS, DAT en titratie anti-A/anti-B bij ABOi.

Deze testen worden ofwel uitgevoerd op vaste tijdstippen ofwel op indicatie (hemolyse, vermoeden PRCA, ...).

In een recent gepubliceerd International ISBT Forum (9,10) werd gepolst naar de uitgevoerde immuun-hematologische testen bij HSCT. Daarbij was er een deelname van 14 transplantatiecentra verspreid over de wereld.

- DAT wordt door alle centra uitgevoerd ofwel op vaste tijdstippen ofwel op indicatie
 - vast tijdstip:
 - bij ABOi: 2x/w in week 1-3, 1x/w in week 4-5 en daarna maandelijks tot negatief (Italië)
 - bij minor ABOi: wekelijks tot negatief (Rusland, Brazilië)
 - op d100 (Australië)
 - meerderheid op indicatie: vermoeden hemolyse of vertraagde engraftment, als reflextest bij positieve OAS of bij discordante ABO bepaling
- anti-A/anti-B IgG/IgM titratie bij ABOi worden door de meerderheid van centra uitgevoerd ofwel op vaste tijdstippen ofwel op indicatie
 - vaste tijdstippen:
 - wekelijks vanaf d4, indien titer pre-TX >128 dan 2x/week tot <16 daarna wekelijks tot verdwijnen (2x neg) uitgezonderd bij chronische transfusie (Rusland, Brazilië)
 - wekelijks tot engraftment, daarna 2-wekelijks (Italië)
 - bij ABOi systematisch na 1 maand (Frankrijk)
 - d100 (Australië)
 - d180 voor bepaling ABO/D omschakeling (Zwitserland)
 - jaarlijks voor vaststelling ABO/D omschakeling (UK)
 - indicatie: vermoeden hemolyse of blijvende transfusieafhankelijkheid, bij vermoeden PRCA, vertraagde RBC engraftment of relapse
 - anderen bepalen anti-A/anti-B zonder titratie bij wijziging ABO antigenen (Duitsland) of beoordelen de reactiesterkte in de tegenproef met opvolging van de trend (USA)
- ABO/D voor detectie omschakeling
 - op elk ontvangen staal voor snelle detectie graft failure en aanpassen transfusiebeleid (Duitsland)
 - om de 3d nadien bij elk bezoek op dagzaal tot engraftment (Nederland); sterkte van anti-A en/of anti-B agglutinaties in tegenproef wordt gebruikt voor evaluatie aplastische anemie bij major ABOi
 - maandelijks (Italië)
 - d100 (Australië)
- OAS
 - vast tijdstip
 - om de 3d nadien bij elk bezoek op dagzaal tot engraftment (Nederland);



- bij minor ABOi wekelijks tot negatief (Brazilië)
- op indicatie
 - bij ABOi (Italië)
 - bij onbepaald chimerisme: na 1 maand en na 3 maanden of zo nodig (Polen)

Het aantonen van **100% omschakeling** naar donor bloedgroep gebeurt door een ABO/D bepaling (voor- en tegenproef) al dan niet gecombineerd met DAT en IHA bepaling. In appendix 1 wordt een overzicht gegeven van de verschillende criteria gehanteerd in richtlijnen en literatuur.

Voor- en tegenproef zijn na een minor ABOi HSCT dikwijls discordant omdat IHA van de donor binden aan ABO antigenen op receptor endotheel waardoor IHA niet detecteerbaar zijn en de tegenproef negatief blijft. Als criterium voor 100% omschakeling wordt daarom door Worel (31) gesuggereerd om bij minor ABOi enkel te kijken naar de voorproef met aanwezigheid van donor ABO Ag én afwezigheid van receptor ABO Ag als criterium.

5.3. Aanbevelingen

Om te weten welke testen post-HSCT nuttig zijn, is het van belang de immuun-hematologische complicaties te kennen.

- Acute hemolyse bij HSC infusie (major ABOi): groter risico bij HPC-M dan bij HPC-A omdat beenmerg meer RBC bevat
- Uitgestelde hemolyse:
 - major ABOi: vooraf bestaande IHA en non-ABO antistoffen blijven enkele weken circuleren terwijl ingenestelde stamcellen donor RBC beginnen te produceren na 2-3 weken
 - minor ABOi: hemolyse 5-15d post-HSCT door passenger lymphocyte syndrome (PLS),
 - lymfocyten in greffe herkennen receptor RBC als vreemd en produceren antistoffen, meestal anti-A/anti-B, minder frequent minor RBC antigenen
 - risico hoger bij HPC-A dat meer lymfocyten bevat en bij RIC
- Vertraagde engraftment (major ABOi): persisterende productie IHA door receptor lymfocyten tegen donor RBC antigenen
- PRCA of pure red cell aplasia (major ABOi): receptor IHA tegen donor RBC vernietigen de rode voorlopercellen in het beenmerg hetgeen kan leiden tot ernstige anemie (risico is hoger na RIC)
- Allo-immunisatie: incidentie 2.1% tot 3.7% (29)
- AIHA: incidentie 3-5% na allo-HSCT (42)
- Bloedplaatjes refractoriteit: niet-immuun (koorts, sepsis, splenomegalie, bloeding, DIC) of immuun (anti-HLA antistoffen)

5.3.1. Pre-transplantatie

Om het juiste advies te kunnen geven in verband met risico's gepaard gaande met bloedgroep verschillen tussen patiënt en donor is het belangrijk om over de juiste test resultaten te beschikken op elk tijdstip.

Vaak zijn de uitgevoerde testen niet gelijklopend tussen een onverwante (MUD) donor en een familiale donor. Het heeft voordeel om een strategie uit te werken die voor beide types van stamceldonors gelijk lopen. Het uiteindelijke transfusiebeleid verschilt niet tussen een familiale en/of onverwante (MUD) donor.



In geval van een positieve antistofscreening post-HSCT is het soms moeilijk om specifieke antistoffen als auto- of allo-antistof te definiëren indien pre-HSCT antigenen niet gekend zijn. Allo-antistoffen kunnen immers gevormd worden door residuele cellen van het immuunsysteem van de receptor of door ingenestelde cellen van het immuunsysteem van de stamceldonor. In die beperkte gevallen zijn uitgebreide bloedgroepen van donor en receptor zinvol. Bij het uitwerken van een pre-HSCT bilan moet er daarom aandacht zijn voor het bewaren van donor en receptor stalen voor eventuele latere testen.

Een labotesten bilan pre-transplantatie wordt best op een vast tijdstip uitgevoerd gekoppeld aan de opmaak en aansluitende start van het fase 2 transfusiebeleid. Het donorbilan kan op voorhand uitgevoerd worden of ten laatste op dag 0.

Dit houdt praktisch meerdere aspecten in:

- Een strikte pretransplant strategie is belangrijk en de resultaten van alle testen bij patiënt en donor moeten beschikbaar zijn.
- Pretransplant screening wordt bij voorkeur uitgevoerd vanaf conditionering, ten vroegste 1 maand pre-HSCT.
- Aanbevolen testen bij de patiënt en donor zijn:
 - ABO/D 2x: bepalen ABOi
 - CcEeK: nuttig voor inschatten RBC chimerisme bij vroege of laattijdige hemolyse door non-ABO antistoffen
 - OAS: voor selectie van geschikt donor bloed (pre- en post-HSCT) en inschatten van mogelijke reactie tegen non-ABO antigenen
 - DAT
- Voor testen die slechts uitzonderlijk nodig zijn, in geval van problemen van hemolyse en/of aplasie, is het aangewezen dat het transplantatiecentrum steeds DNA én EDTA plasma van enerzijds de patiënt pretransplant en anderzijds van de donor pretransplant bewaart. Dit is des te belangrijker in geval van een vrijwillige onverwante donor aangezien het daar vaak moeilijk is om terug aan donorstalen te geraken.
- Iso-agglutinen kunnen bij ABO mismatch aanleiding geven tot majeure complicaties. Een pretransplant screening van IHA is daarom niet overbodig.

5.3.2. Post-transplantatie

Timing van controles:

- in fase 2: peri-transplantatie en minimaal gedurende de eerste 100 dagen post TX, meestal tot 180 dagen of 365 dagen afhankelijk van het transplantatie protocol
- in fase 3: meestal vanaf 365 dagen post transplant, doch afhankelijk van meerdere voorwaarden die verband houden met de klinische status van de patiënt (transfusienood, chimerisme, tekenen van relapse, graft failure,..)

Aanbevolen bilan post-transplantatie:

- ABO/D: voor aantonen switch naar 100% donor bloedgroep en op indicatie (vermoeden recidief)
- DAT en OAS: eerste 4 weken wekelijks, op d100 en op indicatie
 - tekens van hemolyse: PLS, allo-immunisatie?
 - langdurige aplasie: PRCA?
 - vermoeden recidief
- IHA bij ABOi HSCT: eerste 4 weken wekelijks, op d100 en op indicatie (bij tekens van hemolyse, bij langdurige aplasie of bij vermoeden recidief). Doel: detectie PRCA, PLS, recidief.





Enquête Transfusiebeleid bij allogene HSCT

V 2021 10 14

Een hoge titer IHA kan oorzaak zijn van verminderde opbrengst van major incompatibele bloedplaatjes-transfusie.

Switch van transfusiebeleid naar donortype in fase 3 mag op voorwaarde van 100% omschakeling naar donor bloedgroep.

- Absolute criteria zijn: aanwezigheid van 100% donor-type RBC en afwezigheid van IHA gericht tegen donor RBC. Aantonen van 100% omschakeling mag op basis van voorproef alleen en bijkomende karakteristieken nl. negatieve DAT en geen transfusie in de voorbije 3 maanden.
- Het moet duidelijk zijn wanneer en op basis van welke argumenten de switch gebeurde en wat de wijziging was.
- Er zijn argumenten voor behoud van het transfusiebeleid uit fase 2: een nieuwe definitieve bloedgroep bepaling post-HSCT is bij ABOi HSCT niet altijd beschikbaar, sommige patiënten bereiken nooit fase 3 en er bestaat steeds een risico op recidief. Duidelijke informatie en registratie is belangrijker dan de vraag of switch wenselijk is of niet.

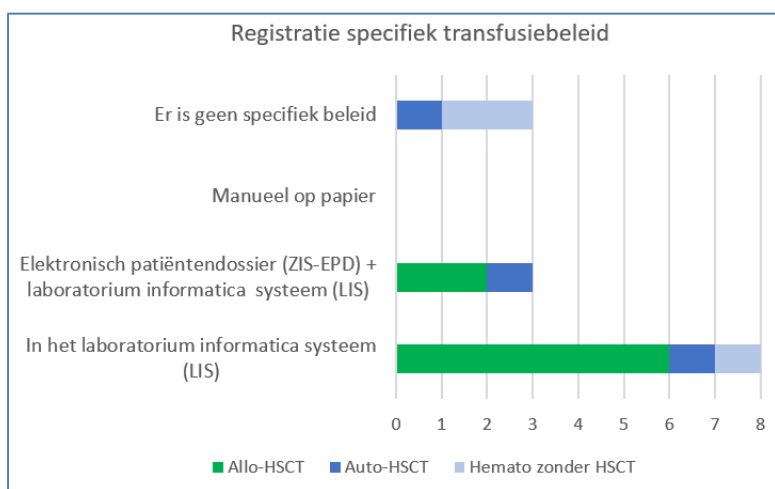


6. Communicatie en documentatie

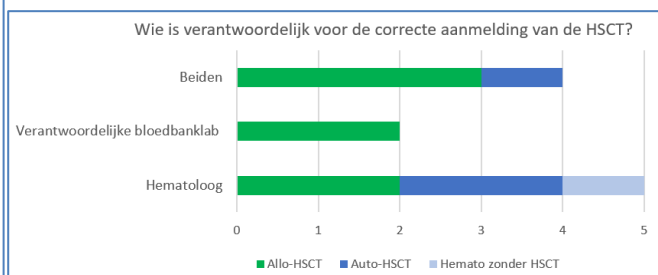
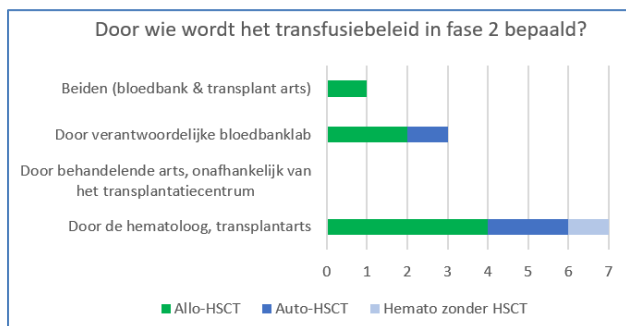
6.1. Enquête

6.1.1. Registratie transfusiebeleid

Alle allo-HSCT centra registreren het specifiek transfusiebeleid centraal in hun LIS, 2 ook in het EPD van het ZIS. 3 Centra, waarvan 1 auto-HSCT en 2 hematologische diensten zonder HSCT-centrum, melden dat zij geen specifiek beleid hebben voor stamceltransplant patiënten.

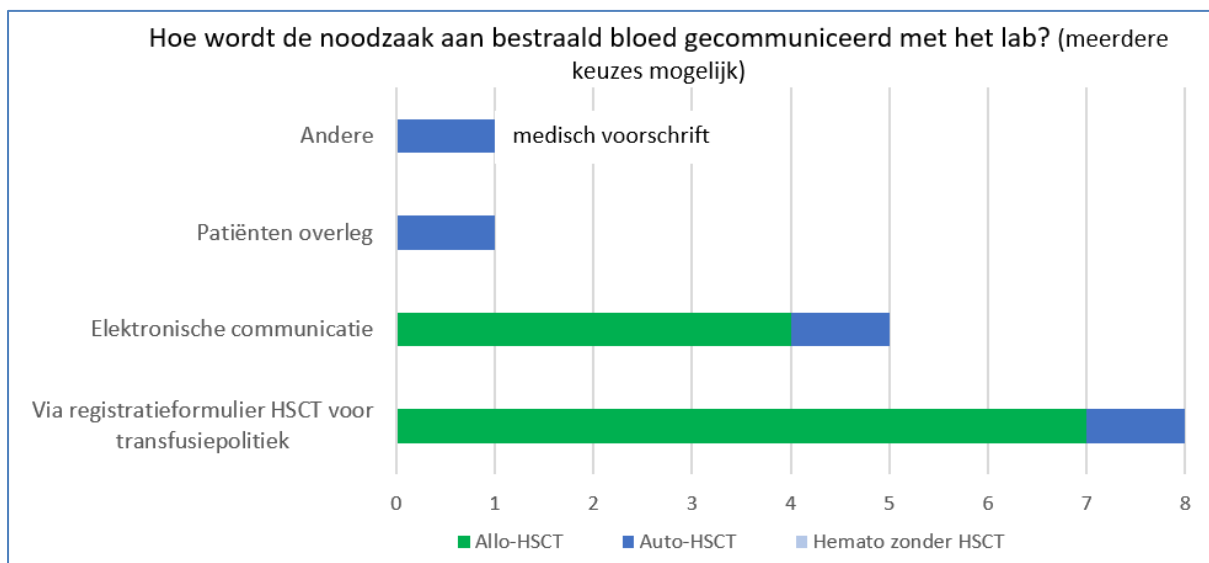


Het transfusiebeleid in fase 2 wordt in de meerderheid van de centra bepaald door de hematoloog, in 3 centra door het bloedbanklab. In 1 van de 4 centra die zelf geen allo-HSCT doen ligt de verantwoordelijkheid van een correcte aanmelding bij het bloedbanklab; in de 3 andere gevallen is de hematoloog van het allo-HSCT centrum verantwoordelijk, meestal zonder tussenkomst van het lab.

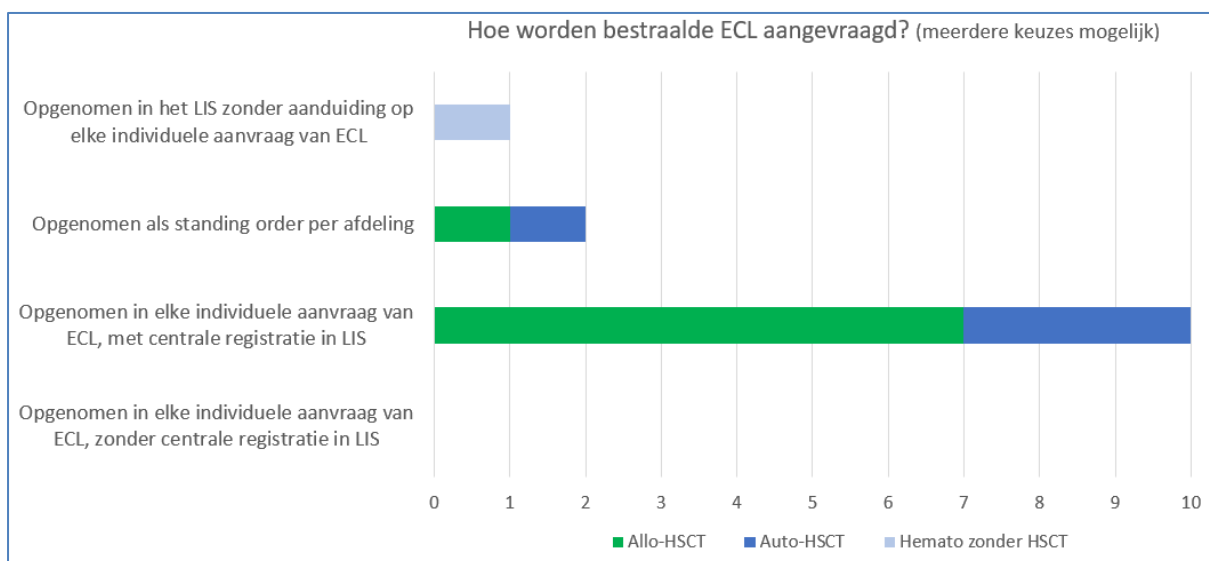


Communicatie met het lab omtrent de noodzaak aan bestraald bloed gebeurt in alle 7 allo-HSCT centra via een specifiek registratieformulier HSCT voor transfusiepolitiek, in 4 centra wordt dit gecombineerd met elektronische communicatie.





Bij alle 10 allo- en autologe HSCT-centra is de vereiste voor een bestraalde ECL opgenomen in de individuele aanvraag van ECL met daarnaast ook een centrale registratie in het LIS. Deze centrale registratie is blokkerend zodat selectie van bestraalde units voor deze patiënten gegarandeerd wordt. Een specifiek kenmerk wordt toegekend aan de patiënt waardoor enkel bestraald bloed geselecteerd kan worden.



6.1.2. Documenten

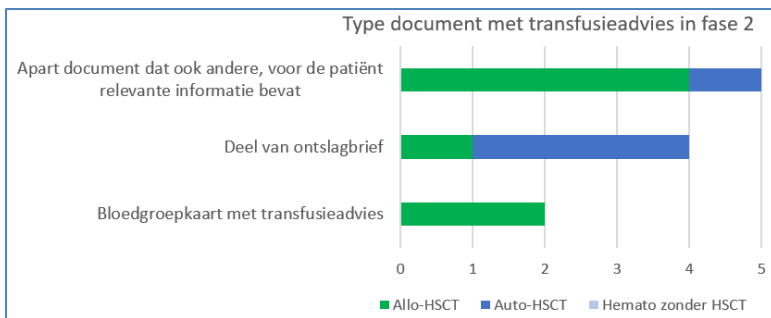
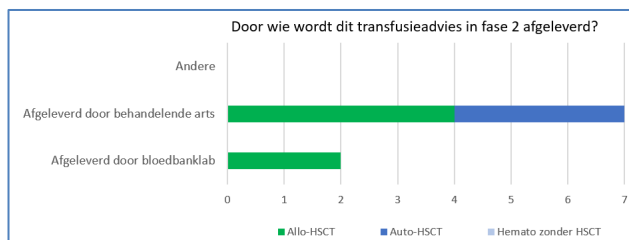
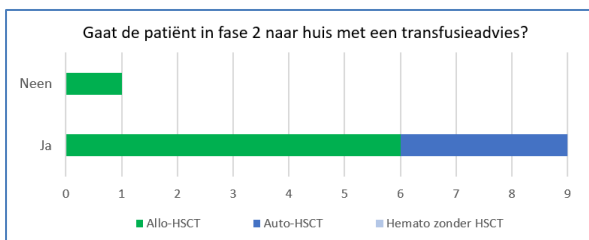
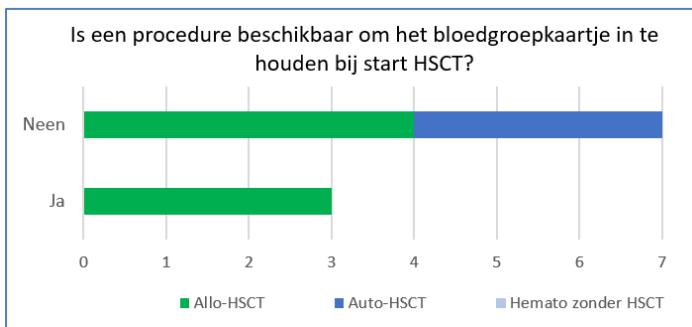
Slechts 3 centra beschikken over een procedure om het bloedgroepkaartje in te houden bij een stamceltransplantatie. Wel krijgt de patiënt bij ontslag in bijna alle centra een transfusieadvies mee in fase 2: afgeleverd door de behandelende arts in een apart document of als deel van de ontslagbrief of afgeleverd door het bloedbank-lab onder de vorm van een bloedgroepkaart met transfusieadvies.



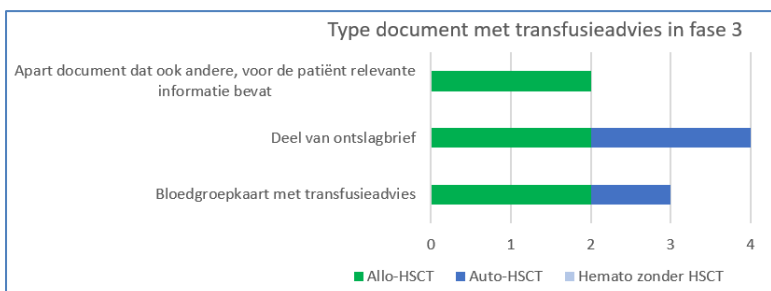
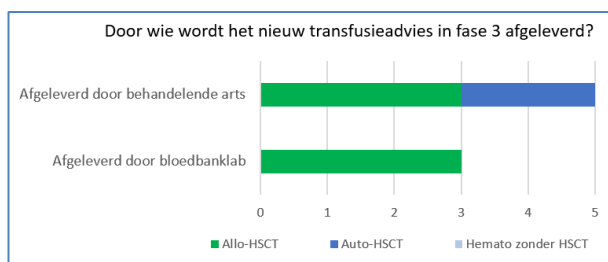
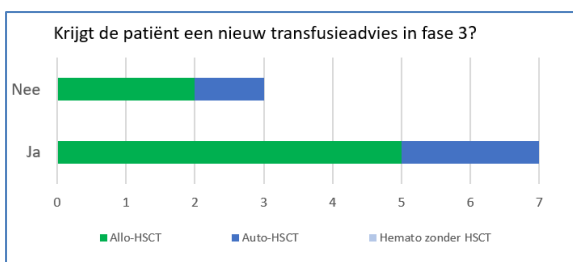


Enquête Transfusiebeleid bij allogene HSCT

V 2021 10 14

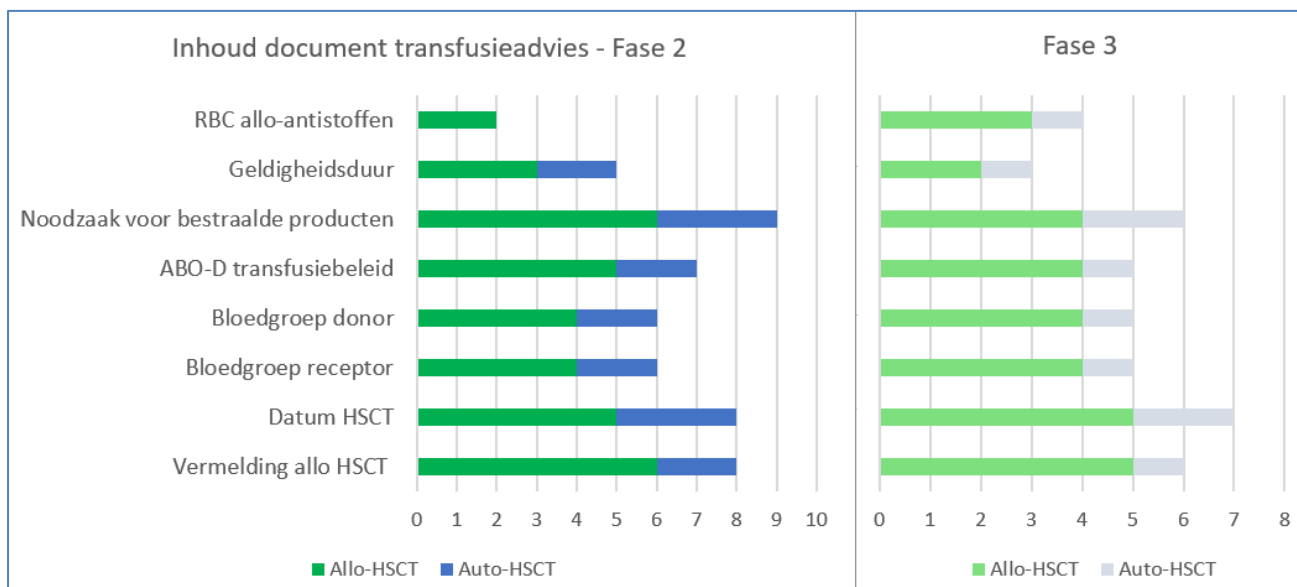


In fase 3 geven slechts 5 allo- en 2 auto-HSCT centra een nieuw transfusieadvies mee. Onder de centra die dit niet doen zit 1 allo-HSCT centrum dat het transfusiebeleid van fase 2 behoudt. De andere 2 centra schakelen in fase 3 over naar donor type bloedproducten maar vermelden in het document enkel de bloedgroep van patiënt pre-HSCT en de bloedgroep van de donor, geen transfusieadvies.



De informatie opgenomen in het document varieert i.f.v. centrum.





Van de 7 allo-HSCT centra worden bij 3 centra de patiënten steeds intern opgevolgd, bij 4 centra worden patiënten ook extern opgevolgd. Het percentage dat extern wordt opgevolgd varieert, afhankelijk van centrum 5 %, <10%, 15 % tot in het grootste HSCT-centrum 30% in 1^e jaar en 40 % vanaf 2^e jaar.

Controle in het eigen hematologisch centrum gebeurt na 180 dagen of na 365 dagen. Patiënten van Virga Jesse die getransplanteerd worden in UZ Leuven gaan op dag 21 terug naar hun eigen hematologisch centrum. In auto-HSCT centra keren de patiënten terug na 30 of 100 dagen.

6.2.Literatuur en richtlijnen

6.2.1. Registratie transfusiebeleid

Uit het SHOT (Serious Hazards Of Transfusion) rapport 2019 blijkt dat de overgrote meerderheid van fouten bij selectie van bloedproducten bestraling betreft (4).

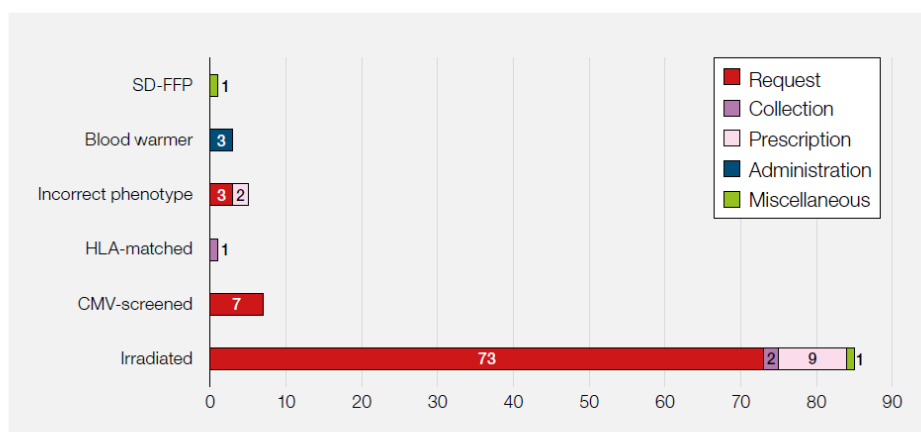


Figure 9.6: Clinical errors resulting in IBCT-SRNM categorised by patient impact and stage the error occurred n=102

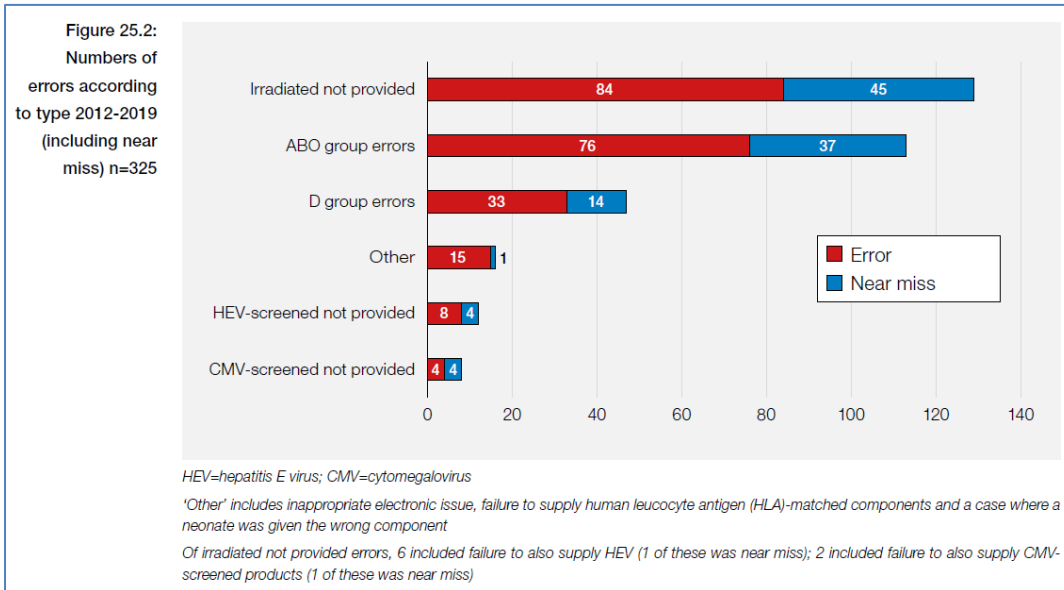
SD-FFP=solvent detergent fresh frozen plasma; HLA=human leucocyte antigen; CMV=cytomegalovirus

Bij bloedselectie post-HSCT zijn de meest voorkomende fouten het niet selecteren van bestraalde bloedproducten en RBC transfusie van de foutieve ABO groep.



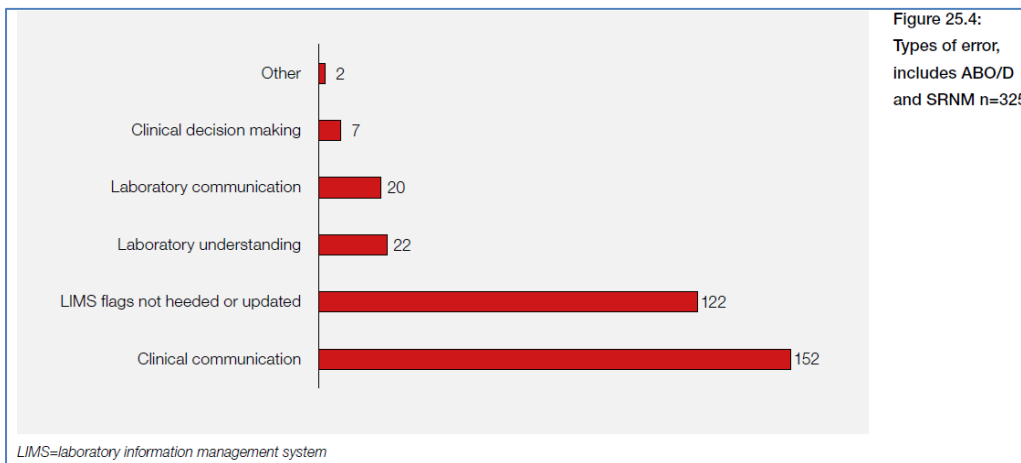
Enquête Transfusiebeleid bij allogene HSCT

V 2021 10 14



Annual SHOT report 2019

De bron van ABO fouten ligt meestal bij het bloedbanklab door foutief gebruik van het LIS (gegevens niet up-to-date of negeren van pop-ups). Het niet voldoen aan speciale vereisten vindt zijn oorzaak meestal bij de aanvrager door het niet informeren van het bloedbanklab van de noodzaak aan bestraalde bloedproducten.



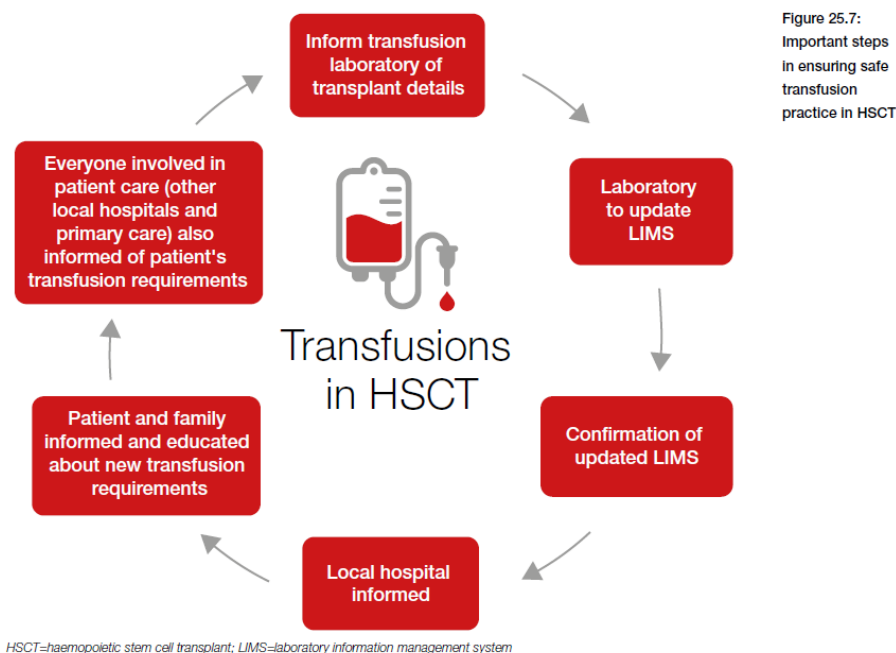
De rapporten tonen dat foutieve bloedselectie bij stamceltransplant patiënten frequent voorkomt en meestal te wijten is aan een slechte communicatie tussen het bloedbanklab en de klinici of tussen het transplantatiecentrum en het lokaal ziekenhuis waar de patiënt verder wordt opgevolgd.

Als eindconclusie wordt in het SHOT rapport 2019 dan ook gesteld:

- **Communicatie is het sleutelwoord:** klinici, zowel van het transplantatiecentrum als van de centra waar naar doorverwezen, moeten het bloedbanklab op de hoogte brengen van de noodzaak en tijdsduur aan bestraalde bloedproducten en de ABO/D bloedgroep wijziging
- Betrokkenheid van de patiënt is aanbevolen, deze dient goed geïnformeerd te zijn over zijn specifieke transfusievereisten
- Het bloedbanklab moet het LIS zodanig configureren dat het risico op foutieve bloedselectie tot een minimum wordt beperkt door registratie van de nodige info en het inbouwen van controles

Een duidelijk post-HSCT transfusiebeleid moet beschikbaar en gekend zijn door alle betrokken partijen (4).





6.2.2. Documenten

Voor wat betreft documenten post-HSCT geeft SFGM-TC (34) aan dat:

- Een bloedgroepkaart post-HSCT niet aanbevolen is omwille van mogelijke evolutie naar een gemengd chimerisme of herhal.
- Wel moet een transfusie-instructie post-HSCT afgeleverd worden aan patiënt op dag van transplantatie of bij ontslag. Te vermelden gegevens zijn: datum transplantatie, type HPC (HPC-M, HPC-A, HPC-C), bloedgroep patiënt pre-HSCT en bloedgroep donor (incl CcEe en K) met eventuele antistoffen, transfusie instructie, vereiste duur van bestraling, contactgegevens transplantatiecentrum.
- De patiënt zelf moet op de hoogte zijn van het belang van dit document zodat dit voorgelegd kan worden bij elk toekomstig medisch consult, bij voorkeur te bewaren bij de identiteitskaart.
- Transfusie-instructies moeten herzien worden bij recidief na immuun-hematologisch onderzoek.

6.3.Aanbevelingen

6.3.1. Registratie transfusiebeleid

Het transfusiebeleid voor patiënten die een HSCT ondergaan dient te gebeuren in overleg met de verantwoordelijke van de bloedbank en de verantwoordelijke hematoloog van het transplantatiecentrum of door zijn/haar gedelegeerde. Dit transfusiebeleid moet op een schriftelijke manier gecommuniceerd worden, conform het transplantatie protocol. Een standaard registratieformulier voor communicatie van gegevens tussen transplantatiecentrum en bloedbanklab is aangewezen.

Een hematologische dienst die patiënten post-HSCT opvolgt, zou een procedure moeten hebben voor registratie van het transfusiebeleid bij stamceltransplant patiënten. Er is noodzaak voor centrale registratie, zeker als beslist wordt om bestraalde ECL levenslang te behouden. Dit kan in het LIS en/of EPD.



Bij omschakeling van het transfusiebeleid naar donor type bloedgroep in fase 3 is registratie van het tijdstip, de gehanteerde criteria en het feit dat de switch gebeurde een essentieel gegeven in de procedure. Het moet duidelijk zijn wanneer en op basis van welke argumenten de switch gebeurde en wat de wijziging was.

6.3.2. Documenten

Er moet een procedure voorzien worden voor het inhouden van de bloedgroepkaart in geval van ABO/D incompatibele transplantatie.

De specifieke transfusievereisten moeten beschikbaar zijn voor de patiënt. Hiertoe dient een document afgeleverd te worden aan de patiënt met minimum volgende informatie:

Allogene stamceltransplant patiënt
Datum transplantatie
ABO/D patiënt pre-HSCT
ABO/D donor
Noodzaak voor bestraalde producten
Geldigheidsduur
Gekende allo-antistoffen
Datum uitgifte document
<i>Contactgegevens transplantatiecentrum</i>

<u>Eventueel toe te voegen:</u>
Transfusieadvies ECL / PLC / plasma
Fase transplantatie (fase 2 of 3)
Actuele bloedgroep in fase 3

Bij omschakeling van het transfusiebeleid in fase 3 naar donor type bloed is een nieuw document vereist met aangepast transfusieadvies en vermelding van de actuele bloedgroep.



7. Literatuurgegevens

7.1. Bestraling

1. HAS transfusion de globules rouges homologues produits indications alternatives recommandations 2014
2. Carreras E., Dufour C., Mohty M., Kröger N. (2019) The EBMT Handbook Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies
3. JPAC 2019 (Transfusion Handbook 8.7. Transfusion in haemato-oncology) ([Transfusion in haemato-oncology \(transfusionguidelines.org\)](https://www.transfusionguidelines.org))
4. SHOT 2019 Annual report (25. Summary of haemopoietic Stem Cell Transplant errors 2012-2019) ([25.-Summary-of-Haemopoietic-Stem-Cell-Transplant-Errors-2012-2019.pdf \(shotuk.org\)](https://www.shotuk.org))
5. Nederlandse richtlijn Bloedtransfusiebeleid 2020, Federatie Medisch Specialisten, Transfusie van, rond en na beenmerg-/stamceltransplantatie
6. Querschnitts-Leitlinien BAEK zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten – Gesamtnovelle 2020
7. ANZSBT Guideline for Transfusion and Immunohaematology Laboratory Practice 2020
8. Foukaneli T. et al. (2020), Guidelines on the use of irradiated blood components, Br J Haematol, 191, 704–724
9. Solves, P., et al. (2021). "International Forum on Transfusion Practices in Haematopoietic Stem-Cell Transplantation: Summary." Vox Sang
10. Solves, P., et al. (2021). "International Forum on Transfusion Practices in Haematopoietic Stem-Cell Transplantation: Responses." Vox Sang

7.2. CMV

11. Hecker et al (2004) Continuous cytomegalovirus seroconversion in a large group of healthy blood donors, Vox Sanguinis, 86, 41–44
12. Drew W.L., Roback J.D. (2007) Prevention of transfusion-transmitted cytomegalovirus: reactivation of the debate? Transfusion, 47, 1955-1958
13. Ziemann, M. (2010) The natural course of primary cytomegalovirus infection in blood donors, Vox Sang., 99, 24-33
14. Thiele, T., et al. (2011), Transmission of cytomegalovirus (CMV) infection by leukoreduced blood products not tested for CMV antibodies: a single-center prospective study in high-risk patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (CME), Transfusion 51(12): 2620-2626
15. SaBTO (Advisory Committee on the Safety of Blood, Tissues and Organs) 2012a en 2012b, Cytomegalovirus tested blood components – Position statement
16. Nash, T., et al. (2012), Safety of leukoreduced, cytomegalovirus (CMV)-untested components in CMV-negative allogeneic human progenitor cell transplant recipients, Transfusion 52(10): 2270-2272
17. Kekre, N. et al. (2013), Is cytomegalovirus testing of blood products still needed for hematopoietic stem cell transplant recipients in the era of universal leukoreduction? Biol Blood Marrow Transplant 19(12): 1719-1724
18. Ljungman, P. (2014) The role of cytomegalovirus serostatus on outcome of hematopoietic stem cell transplantation. Current Opinion in Hematology, 21, 466–469.
19. Hall, S., et al. (2015), Transfusion in CMV seronegative T-depleted allogeneic stem cell transplant recipients with CMV-unselected blood components results in zero CMV transmissions in the era of universal leukocyte reduction: a U.K. dual centre experience, Transfus Med 25(6): 418-423
20. AABB CTMC, Heddle NM, Boeckh M, Grossman B, Jacobson J, Kleinman S, et al. (2016), AABB Committee Report: reducing transfusion-transmitted cytomegalovirus infections, Transfusion 56(6 Pt 2):1581-7





21. Mainou M. et al. (2016), Alahdab F, Tobian AAR, Asi N, Mohammed K, Murad MH, et al. Reducing the risk of transfusion-transmitted cytomegalovirus infection: a systematic review and meta-analysis, *Transfusion* 56(6pt2):1569-80
22. Ziemann, M. and T. Thiele (2017). Transfusion-transmitted CMV infection - current knowledge and future perspectives, *Transfus Med* 27(4): 238-248

7.3. Bloedselectie

23. Stussi G. et al. (2006), ABO-histo blood group incompatibility in hematopoietic stem cell and solid organ transplantation, *Transfus Apher Sci* 35(1): 59-69
24. Worel N. et al. (2010), Transfusion policy in ABO-incompatible allogeneic stem cell transplantation, *Vox Sang* 98(3 Pt 2): 455-467 *Transfusiebeleid gebaseerd op AABB Technical Manual, 15 th edition 2005 (Friedberg et al.)*
25. Daniel-Johnson J. and J. Schwartz (2011), How do I approach ABO-incompatible hematopoietic progenitor cell transplantation? *Transfusion* 51(6): 1143-1149 *Transfusiebeleid gebaseerd op AABB Technical Manual, 16 th edition 2008 (Szczepiorkowski et al.)*
26. O'Donghaile D. et al. (2012), Recommendations for transfusion in ABO-incompatible hematopoietic stem cell transplantation, *Transfusion* 52(2): 456-458
27. **Booth** G. S. et al. (2013), Clinical guide to ABO-incompatible allogeneic stem cell transplantation, *Biol Blood Marrow Transplant* 19(8): 1152-1158
28. Cid, J., et al. (2014), Matching for the D antigen in haematopoietic progenitor cell transplantation: definition and clinical outcomes, *Blood Transfus* 12(3): 301-306
29. Cohn CS (2015), Transfusion support issues in hematopoietic stem cell transplantation, *Cancer Control* 2015, 22: 52- 59
30. Kopko P. M. (2016), Transfusion Support for ABO-Incompatible Progenitor Cell Transplantation, *Transfus Med Hemother* 43(1): 13-18
31. **Worel** N. (2016), ABO-Mismatched Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation, *Transfus Med Hemother* 43(1): 3-12
32. Staley E. M., et al. (2016), An update on ABO incompatible hematopoietic progenitor cell transplantation, *Transfus Apher Sci* 54(3): 337-344
33. Topcuoglu, P. (2018) Transfusion policy in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, *Transfus Apher Sci* 57(2): 174-177
34. Giraud, C., et al. (2019) Transfusion in autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplant: Guidelines from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC), *Bull Cancer* 106(1s): S52-s58.
35. Griffith, L. M., et al. (2019), Transfusion support for matched sibling allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (1993-2010): factors that predict intensity and time to transfusion independence, *Transfusion* 59(1): 303-315
36. AABB Technical Manual, 20 th edition 2020, 699-706

7.4. IH-testen

37. Lapierre V. et al. (2000) for Societe Francaise de Greffe de Moelle, Allogeneic peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation: guidelines for red blood cell immuno-hematological assessment and transfusion practice. *Bone Marrow Transplant* 25: 507-512
38. **Raimondi** R. et al. (2004), ABO-incompatible bone marrow transplantation: a GITMO survey of current practice in Italy and comparison with the literature. *Bone Marrow Transplant* 34: 321-329
39. Rowley, S. D., et al. (2011) Red blood cell-incompatible allogeneic hematopoietic progenitor cell transplantation, *Bone Marrow Transplant* 46(9): 1167-1185





Enquête Transfusiebeleid bij allogene HSCT

V 2021 10 14

40. NHSBT guidelines (2011) Selecting Appropriate Blood Products for Recipients of ABO/Rh Mismatched Stem Cell Transplants SPN215/2
41. International Standards for Cellular Therapy Product Collection, Processing, and Administration, 4th edn. Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy (2014): Omaha, NE
42. Tekgündüz, S. A. and N. Özbek (2016) ABO blood group mismatched hematopoietic stem cell transplantation, *Transfus Apher Sci* 54(1): 24-29
43. Li, Z., et al. 2016, Immune-Mediated Complications after Hematopoietic Stem Cell Transplantation, *Biol Blood Marrow Transplant* 22(8): 1368-1375



Appendix 1

	AABB 2020	EBMT 2019	Topcuoglu 2018	Worel 2016	Kopko et al 2016
Start fase 2	Vanaf conditionering	Vanaf conditionering	Vanaf conditionering	Vanaf conditionering	-
Einde fase 2 Begin fase 3	IHA patiënt afwezig (major) of receptor type RBC afwezig (minor), beiden afwezig (bidirectioneel)	Geen immuun-hematologische criteria gespecificeerd Engraftment = 3 opeenvolgende dagen absolute neutrofilie $>0,5 \times 10^9/L$ met blijvend Plt $>20 \times 10^9/L$ en Hb $>8g/dL$ en geen transfusienood Bij RIC protocol: donor chimerisme aanbevolen voor aantonen donor erythropoïese	DAT negatief en anti-donor type IHA afwezig en receptor type RBC afwezig	Anti-donor IHA afwezig (major, bi) en RBC van donor type aanwezig, zonder tekens van herhal of graft failure	Minimum: donor type RBC aanwezig en anti-donor receptor type IHA afwezig Andere factoren eventueel in rekening te brengen: transfusienood en resultaten van chimerisme studies
Fase 3	Donor type RBC, PLC, plasma	Aanhouden transfusiebeleid fase 2	Tekst: alle bloedproducten van donor type Detail in tabel volgens Booth 2013: RBC donor type, PLC en plasma behoud fase 2	Donor type RBC PLC en plasma: behoud transfusiebeleid fase 2	Donor type RBC, PLC, plasma Alternatief: donor type RBC en PLC/plasma volgens fase 2
Verwijzing	-	Duitse richtlijnen (5) verwijzen naar EBMT handboek	Booth 2013 Daniel-Johnson 2011	-	-



Enquête Transfusiebeleid bij allogene HSCT

V 2021 10 14

	Booth 2013	O'Donghaile 2012 (NIH)	Daniel-Johnson 2011	Raimondi 2004
Start fase 2	Vanaf transplantatie	Ten laatste bij infusie HSC, kan vroeger: 14d vóór HSCT of vanaf conditionering	Bij start conditionering (AABB 2008) Vanaf HSC infusie (auteur)	-
Einde fase 2 Begin fase 3	Voor- en tegenproef in overeenstemming met donor type ABO in 2 opeenvolgende stalen en DAT negatief antidonor alloantibody titers are undetectable (major)	Voor- en tegenproef in overeenstemming met donor bloedgroep, eventueel na vast tijdstip van 365d of later, geen transfusienood (indicatie voor succesvolle engraftment)	Voor selectie donor type RBC: DAT negatief en anti-donor IHA afwezig (tegenproef van donor ABO type) Voor selectie donor type plasma: receptor RBC afwezig (voorproef van donor ABO type) Fase 3: zowel voor- als tegenproef in overeenstemming met donor ABO type 100% donor RBC chimerisme in BM valt samen met verdwijnen van anti-donor receptor IHA	Selectie RBC bij major/bidirectionele ABOi: DAT negatief en anti-donor IHA afwezig Selectie PLC en plasma bij minor/bidirectionele ABOi: receptor RBC afwezig
Fase 3	RBC compatibel met donor Aanhouden fase 2 voor PLC en plasma Major: alles donor type Minor: RBC donor type, PLC en plasma receptor type Bi: O RBC, AB plasma en PLC	RBC compatibel met donor Aanhouden fase 2 voor PLC en plasma	Compatibel met donor voor RBC, PLC en plasma	Compatibel met donor voor RBC, PLC en plasma
Verwijzing	-	-	Szczepiorkowski et al, AABB Tech manual 16th ed 2008	Friedberg et al, AABB Transfusion Therapy: Clinical Principles and Practice AABB 1999

RBC engraftment (27): absolute reticulocytose van $>30 \times 10^{12}/L$ ($>1\%$) en onafhankelijkheid van RBC transfusies



Appendix 2: Indicaties voor bloedproducten van CMV seronegatief geteste donoren

Bron	IUT	Neonaten	Tijdens ZWS ongeacht CMV status ⁽³⁾	SOT	HSCT	Granulocyten voor CMV seronegatieve patiënt
België - HGR nr. 8381 (2010) https://www.health.belgium.be/nl/goede-transfusiepraktijken-ziekenhuizen-hgr-8381	LR CMV neg	LR CMV neg voor VLBW ⁽¹⁾	LR	LR	LR CMV neg ⁽¹⁾	-
Nederland - Richtlijn Bloedtransfusiebeleid (2020) https://richtlijnenatabase.nl/richtlijn/bloedtransfusiebeleid/transfusiereacties_en_gelateerde_aandoeningen/infectieuze_complicaties_van_bloedtransfusies/posttransfusie_niet_bacteriele_infecties.html?query=cytomegalovirus%20CMV#recommandations	LR CMV neg	LR CMV neg voor VLBW	LR	LR	LR ⁽²⁾	-
Duitsland - Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten – Gesamtnovelle (2020) https://www.bundesaeztekammer.de/aerzte/medizin-ethik/wissenschaftlicher-beirat/veroeffentlichungen/haemotherapie-transfusionsmedizin/querschnitt-leitlinie/	LR	LR	LR	LR	LR	CMV neg
Frankrijk - HAS - Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications alternatives (2014) https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-02/transfusion_de_globules_rouges_homologues_-_produits_indications_alternatives_-_recommandations.pdf	LR	LR	LR	LR	LR	-
UK - SaBTO CMV tested blood components – Position Statement (2012), JPAC Transfusion Handbook (2014) https://www.gov.uk/government/publications/sabto-report-of-the-cytomegalovirus-steering-group	LR CMV neg	LR CMV neg voor alle neonaten tot 28d post VBD	LR CMV neg	LR	LR	CMV neg
Australië – ANZSBT Guideline for Transfusion and Immunohaematology Laboratory Practice 2020 https://anzsbt.org.au/wp-content/uploads/2020/03/Guideline_-_for_Transfusion_and_Immunohaematology_Laboratory_Practice_20200326_FINAL_Published_SecurePW-1.pdf	LR CMV neg	LR CMV neg voor alle neonaten tot 28d post VBD	LR CMV neg	LR	LR	CMV neg



Enquête Transfusiebeleid bij allogene HSCT

V 2021 10 14

Canada - Clinical guide to transfusion - Chapter 15 https://professionaleducation.blood.ca/en/transfusion/clinical-guide/irradiated-washed-and-cmv-seronegative-blood-components (2021) https://www.blood.ca/en/node/999126 (2017)	LR CMV neg	LR	LR	LR	LR	-
---	---------------	----	----	----	----	---

IUT: intra-uteriene transfusie, ZWS: zwangerschap, HSCT: hematopoïetische stamceltransplantatie, LR: pre-storage leukoreductie, SaBTO: Advisory Committee on the Safety of Blood, Tissues and Organs, SOT: solid organ transplantation, VBD: vermoedelijke bevallingsdatum, VLBW: very low birth weights (<1500 g of <32 weken)

Belgische richtlijn - HGR nr. 8381 (2010) ⁽¹⁾

CMV-negatieve erythrocytenconcentraten - Het gebruik van deze componenten is aangewezen in geval van intra-uteriene transfusie of in de neonatologie (< 1500 g) en in geval van allogene hematopoïetische stamceltransplantaties indien zowel de donor als de receptor van het transplantaat CMV-seronegatief zijn. Gedeleukocyteerde erythrocytenconcentraten zijn een aanvaardbaar alternatief voor CMV-negatieve erythrocytenconcentraten

Nederlandse richtlijn - Richtlijn Bloedtransfusiebeleid (2020) ⁽²⁾

CBO 2011: Er is geen evidence om na invoering van leukocytenreductie, alsnog een anti-CMV test op donorbloed in te voeren. (niveau 3)

Richtlijndatabase Bloedtransfusiebeleid 2020: Bij transplantatie van stamcel/beenmerg van een niet-verwante donor/haplo-identieke donor, en indien donor en ontvanger beiden CMV-seronegatief zijn, worden door sommige centra tevens CMV-seronegatieve bloeddonororen geselecteerd. (niveau 3)

Britse richtlijn – SaBTO 2012 ⁽³⁾

CMV seronegative red cell and platelet components should be provided for elective transfusions during pregnancy (not during delivery). If, in an emergency situation, it is not possible to provide CMV negative blood products, leucodepleted products of unknown serostatus may be used.

