

SYMPOSIUM WVTV 2014



*Georganiseerd door de
Wetenschappelijke Vereniging Transfusie Vlaanderen (WVTV)*



Vrijdag 14 november 2014

**Gent Meeting Center,
Holiday Inn Express, Gent**

PROGRAMMA

With INTERCEPT™ you know that you are doing everything **in your power** to deliver **safe** and **effective** blood products to **patients**.



INTERCEPT
BLOOD SYSTEM

INHOUDSTAFEL

| | |
|--------------------------------|----|
| Organisatie en locatie..... | 4 |
| Welkom..... | 5 |
| Programma..... | 6 |
| Abstracts van de lezingen..... | 7 |
| Abstracts van de posters..... | 23 |
| Registratie..... | 33 |
| Algemene informatie..... | 34 |
| Sponsors en exposanten..... | 35 |

ORGANISEREND COMITÉ

WETENSCHAPPELIJKE VERENIGING TRANSFUSIE VLAANDEREN (vzw)

Antwerpsesteenweg 639
B-9040 St-Amandsberg, Gent
E-mail: wvtv@hotmail.com
Web: www.wvtv.be

CONGRESORGANISATOR

MEDICONGRESS

Noorwegenstraat 49
B-9940 Evergem
Tel: +32 9 218 85 85
Fax: +32 9 344 40 10
E-mail: wvtv@medicongress.com
Web: www.medicongress.com

LOCATIE

GENT MEETING CENTER - HOLIDAY INN EXPRESS

Akkerhage 2
B-9000 Gent
Tel: +32 9 222 58 85
Fax: +32 9 221 29 67
Web: www.gentmeetingcenter.be

WELKOM

Beste Collega's,

Beste leden van de Wetenschappelijke Vereniging Transfusie Vlaanderen,
Beste vertegenwoordigers van alle beroepsgroepen of andere – personen, met
interesses in de transfusiegeneeskunde,

Complementair aan de regelmatig doorgaande avondvergaderingen, organiseren we
dit jaar ook weer een volledig Dagsymposium: voor de vijfde maal, een lustrum dus!

Dit Symposium heeft plaats in het reeds vertrouwde Gent Meeting Center van het
Holiday Inn Express hotel, gelegen aan de E 17 (afrit 9) nabij de wisselaar E 17/ E 40.

Het omvat een interessant en gevarieerd programma met zowel actualisering van
reeds vroeger behandelde thema's als behandeling van nieuwe onderwerpen met
focus op transfusie-aspecten bij zwangerschap.

We wensen u een aangenaam en leerrijk Symposium.

Vriendelijke groet,

Het WVTV bestuur

PROGRAMMA

- 08.30 **Registratie**
- 09.20 **Welkomstwoord**
Prof. Dr. Lucien Noens, Voorzitter WVTV
- Moderator: Prof. Dr. Lucien Noens, UGent
- 09.30 11 **Anti-HPA en anti-HLA in kader van allo-immune thrombopenie**
Prof. Dr. Marie-Paule Emonds, Diensthoofd HILA, Dienst voor het Bloed, Rode Kruis Vlaanderen, België
- 10.10 12 **Neonatale allo-immune thrombopenie**
Prof. Dr. Christel Van Geet, UZ Leuven, België
- 10.50 **Koffiepauze**
- 11.10 13 **Opvolging van irreguliere antistoffen tijdens zwangerschap**
Dr. Masja de Haas, Sanquin Bloedvoorziening, Nederland
- 11.50 14 **Kernicterus**
Dr. Paul Govaert, Neonatoloog, Diensthoofd Pediatie, ZNA, Antwerpen, België
- 12.30 **Lunchpauze**
- Moderator: Dr. Sigfried Vermeiren, GZA
- 14.00 15 **Checklist aanvragen transfusie**
Dr. Adriaan van Gammen, Klinisch Chemicus, Amphia Ziekenhuis Breda, Nederland
- 14.40 16 **Buizenpostvalidatie**
Dr. ir. Yvonne Henskens, UMC+ Maastricht, Nederland
- 15.20 **Koffiepauze**
- 15.40 17 **Prenatale foetale screening**
Prof. Dr. Ellen van der Schoot, Sanquin Bloedvoorziening, Nederland
- 16.20 18 **Beleid van pretransfusietesten voor zuigelingen jonger dan 4 maanden - Standpuntenverklaring; Dienst van het Bloed, RKV**
Dr. Anne Vanhonsbrouck, Rode Kruis Vlaanderen, België
- 17.00 **Posterprijs**
- 17.10 **Slotwoord**



ABSTRACTS VAN DE LEZINGEN

Allo-immune cytopenies (anemie, trombopenie & neutropenie) zijn aandoeningen die het gevolg zijn van een humorale immuunresponse (antistoffen) op allo-antigenen aanwezig op rode bloedcellen, bloedplaatjes en/of witte bloedcellen. Zowel de patiënt zelf die de antistoffen ontwikkeld heeft (in geval van Post Transfusie Purpura bvb) als de baby van de zwangere mama met antistoffen (Hemolytische ziekte van de pasgeborene, neonatale neutropenie & neonatale trombopenie) kunnen hiervan de gevolgen dragen. Deze presentatie zal zich focussen op de rol van HLA- en HPA antistoffen in allo-immune cytopenies met focus op de laboratorium-diagnostiek van Foetale & Neonatale Allo-Immune Trombopenie (FNAIT).

Allo-immuungemedieerde neonatale trombopenie: FNAIT (frequentie +/- 1/2500 geboortes) is een aandoening van de foetus of pasgeborene die in zijn ergste vorm (1/10 000 geboortes) kan leiden tot intracraniale bloedingen, vaak reeds intra-uterien. FNAIT wordt veroorzaakt door IgG-antistoffen gericht zijn tegen bloedplaatjesspecifieke antigenen (HPA of Human Platelet Antigen). Zij gaan doorheen de placenta en veroorzaken hierdoor trombopenie in de baby of de foetus.

FNAIT kan al tijdens een eerste zwangerschap voorkomen. 40 à 60% van de diagnoses worden gesteld bij primigravidae. De ernstige gevallen van FNAIT zijn meestal het gevolg van HPA-1a antistoffen bij vrouwen die tevens drager zijn van het predisponerende HLA-type DRB1*0301/DRB3*0101. Slechts 1 à 2% van het Kaukasische ras is HPA-1b/1b, en dus HPA-1a-negatief. Meer dan 80% van de HPA-1b/1b vrouwen zullen het leven schenken aan een HPA-1a-positief kind.

Naast antistoffen tegen het HPA-1-systeem werden trombocytantistoffen beschreven met foetale en/of neonatale aantasting voor HPA 3, 5, 15. HPA-1a is in 78-89% van de gevallen; 3 HPA-5b is betrokken in 6-15% van de gevallen van FNAIT.⁴

Detectie van HPA-antistoffen gebeurt o.b.v. meerdere testsystemen, waaronder PIFT (platelet immunofluorescence test), MAIPA (monoclonal antibody specific immobilisation platelet antigen), ELISA en meer recent de Luminex methode. De MAIPA methode is nog steeds de referentiemethode en de vervolgmethode bij vermoeden van FNAIT waarbij geen antistoffen worden gedetecteerd.

Er werd met micro array methoden aangetoond dat er ook HPA-1a antistoffen voorkomen die niet detecteerbaar zijn in de hierboven vermelde methoden. Het gaat om minder aviede, lage titer antistoffen die meestal geassocieerd zijn aan minder ernstige gevallen van FNAIT. O.a. om die reden is aangewezen om systematisch bij vermoeden van FNAIT telkens antistofscreening te combineren met HPA-typering (moeder, vader & kind met PCR methoden), zelfs indien de antistofscreening negatief is. Typering van de foetus via maternel bloed zal op termijn zeker tot de mogelijkheden behoren.

Een intra-uteriene bloeding – of een vermoeden daarvan – in combinatie met een HPA-mismatch tussen de patiënte en haar partner, zonder argumenten voor een andere oorzaak wordt als een risico voor deze & volgende zwangerschap beschouwd, ook als er geen antistoffen kunnen worden gevonden. De follow-up van de zwangerschap gebeurt klinisch.

Over de rol van HLA antistoffen bij FNAIT bestaat nog controverser. Meestal zijn zij niet geassocieerd aan ernstige trombopenie bij de pasgeborene.

Refractoriteit aan bloedplaatjestransfusie: Negatieve effecten van HLA antistoffen worden vooral gezien bij de transfusie van bloedplaatjes (refractoriteit aan plaatjes transfusie) en bij de rejectie van vaste orgaantransplanten. In geval van refractoriteit aan bloedplaatjestransfusie is het aanbevolen om een HLA-AB typering uit te voeren samen met een screening en identificatie van HLA antistoffen om op die manier HLA compatibele bloedplaatjesconcentraten te kunnen reserveren.

Post transfusie purpura is een zeer zeldzame aandoening gekenmerkt door diepe trombopenie (<10*10⁹/L) 5-12 dagen na transfusie van HPA-1a positieve bloedproducten bij vooraf gesensitiseerde patiënten. Labo diagnostiek berust op het aantonen van de HPA-1a antistoffen in de patiënt.

Neonatale allo-immuun trombocytopenie is een ernstige aandoening van de foetus (FAIT) of de pasgeborene (NAIT) die kan leiden tot intracranieële bloeding met potentieel belangrijke neurologische schade of zelfs de dood tot gevolg. Deze aandoening wordt veroorzaakt door de ontwikkeling van allo-antistoffen (IgG's) door de moeder tegen specifieke bloedplaatjesantigenen (HPA's) op de oppervlakte van de bloedplaatjes van de foetus met een destructie van de plaatjes tot gevolg. Dit impliceert dat er een incompatibiliteit is tussen de HPA's van de moeder en de HPA's van de vader. Er wordt momenteel niet routinematig gescreend naar HPA antistoffen of naar mismatch van de HPA's, zodat preventieve maatregelen alleen toegepast kunnen worden naar volgende zwangerschappen toe.

In de neonatale fase komt ernstige trombocytopenie voor bij 1:700 van alle pasgeborenen. Echter bij "gezonde" voldragen pasgeborenen is NAIT de voornaamste oorzaak van ernstige geïsoleerde trombocytopenie met een incidentie van ongeveer 1 op duizend geborenen. De verschillende HPA's kunnen oorzaak zijn van de mismatch maar het grootste deel van de pathogene immunisaties in het Caucasische ras doet zich voor tegen HPA 1a (85% van de casussen), HPA-2, HPA-3, HPA-5 en HPA-15. De andere antigenische varianten zijn hierbij veel minder frequent een oorzaak van NAIT. De diagnose wordt meestal gesteld bij diagnostische op punt stelling van een intracranieële bloeding of ander bloedingsprobleem bij de foetus of de pasgeborene of bij een asymptomatische pasgeborene wanneer de trombocytopenie wordt vastgesteld naar aanleiding van het onderzoek van het perifere bloedbeeld om andere redenen. Screening van HPA-antistoffen en vroegtijdige diagnose zelfs bij een eerste zwangerschap zou enkele ernstig aangetaste baby's kunnen vermijden omdat preventieve behandeling mogelijk is. Echter momenteel ontbreken zelfs de incidentiegegevens van diepe trombocytopenie en het voorkomen van ernstige bloedingscomplicaties bij NAIT. Immers het natuurlijk verloop is niet gekend omdat bij screening voor FAIT in een research programma, de zwangere vrouw met allo-immunisatie therapie wordt aangeboden.

Slechts bij 20% van de stalen die verwezen werden voor NAIT wordt een mismatch teruggevonden tussen 1 van de 5 belangrijke HPA's (Ghevaert et al.). Bij de overige pasgeborenen lijken de andere HPA's ook niet verantwoordelijk te zijn voor de congenitale trombocytopenie. Bij voldragen pasgeborenen met diepe trombocytopenie moeten evident ook andere oorzaken uitgesloten worden via ondermeer een STORCH screening en één van de vele, individueel zeldzaam voorkomende, vormen van hereditaire trombocytopenie.

De behandeling van FNAIT speelt zich af op verschillende niveaus. De zwangere vrouw at risk (door vroeger zwangerschappen) en/of met bewezen allo-immunisatie kan behandeld worden met IVIG's en/of steroïden en de foetus eventueel met in utero HPA-compatibele bloedplaatjes transfusie.

De pasgeborene kan zo nodig ook met HPA compatibele bloedplaatjestransfusie behandeld worden, IVIG toegediend krijgen (of eventueel steroïden).

Nieuwe therapeutische mogelijkheden zowel in de preventie als in de behandeling, zijn in ontwikkeling. Eén van de mogelijkheden die onderzocht worden zijn hyperimmune anti HPA-1a IgG waarbij deze medicatie gegeven kan worden aan de niet geïmmuniseerde HPA-1b/1b moeder na de geboorte van een kind met FNAIT veroorzaakt door anti-HPA-1a-IgG (Fase 3 trial) (Kjeldsen-Kragh J et al 2013). Deze aanpak is vergelijkbaar met de rhesus immunisatie voor de rode bloedcellen. Een andere strategie die onderzocht wordt is de ontwikkeling van een humaan recombinant hoog-affiniteit HPA-1a antistof (B2G1Δnab) dat in competitie treedt voor de binding aan het HPA-1a epitoom echter met een gemodificeerde Fc regio die niet bindt aan de Fcγ receptoren.

13 OPVOLGING VAN IRREGULIERE ANTISTOFFEN TIJDENS ZWANGERSCHAP

de Haas M.

Sanquin Bloedvoorziening, Immunohematologie Diagnostiek, Nederland

De aanwezigheid van irregulaire erythrocyten antistoffen (IEA) tijdens de zwangerschap kan leiden tot hemolytische ziekte van de foetus en pasgeborene (HZFP). IEA van IgG klasse worden actief over de placenta naar het kind getransporteerd en als het kind positief is voor het betreffende bloedgroepantigeen, kunnen de erythrocyten van het kind afgebroken worden.

In Nederland worden zwangere vrouwen vroeg in de zwangerschap gescreend op het voorkomen van IEA en de RhD-negatieve en Rhc-negatieve vrouwen worden nogmaals in week 27 van de zwangerschap gescreend. Bij IEA die een kans op ernstige HZFP veroorzaken wordt door middel van het bepalen van de titer en biologische activiteit, zoals vastgesteld met de antistof-afhankelijke cytotoxiciteitstest (ADCC) het risico op hemolyse bepaald. Door middel van niet-invasieve foetale antigeentypering (mogelijk voor RhD, Rhc, RhC, RhE of K) kan vastgesteld worden dat vervolgonderzoek niet langer nodig is.

Indien er sprake is van Rh antistoffen (bijvoorbeeld anti-D of anti-c) of van anti-K, dan kan zich al vroeg in de zwangerschap ernstige hemolyse ontwikkelen die behandeld moet worden met intra-uteriene transfusies. Echter niet alle IEA specificiteiten zullen tot ernstige hemolyse bij het kind leiden. Het is daarom belangrijk om een algoritme te hanteren waarbij wel tijdig een zwangerschap met hoog risico op HZFP wordt opgespoord, maar waarbij niet onnodig veel zwangere vrouwen vervolgonderzoek dienen te ondergaan. In deze presentatie zal het algoritme dat we in Nederland gebruiken besproken worden.

14 PREVENTIE VAN BILIRUBINE-GEASSOCIEERDE SCHADE BIJ DE PASGEBORENE

Govaert P.

ZNA, Pediatrie, Antwerpen, België

Drie ziektebeelden worden in verband gebracht met toxiciteit door niet geconjugeerd bilirubine: kernicterus (aantasting van bepaalde basale kernen met een voor de vldragen neonat typisch klinisch beeld), bilirubine-geassocieerde encefalopathie van de preterm (BIND) en centraal gehoorsverlies. Preventie gebeurt uitgaande van anticipatie bij hoog risico en interventie met fototherapie, wisseltransfusie en albumine-suppletie.

Icterus neonatorum

Uit 1 gram hemoglobine wordt 600 μmol bilirubine gemaakt. Per kilogram lichaamsgewicht ligt de productie bij de neonat hoger dan bij de volwassene door: korte levensduur van de rode bloedcel (RBC) (60 dagen à term, tot 30 dagen preterm), hoge RBC-massa, ineffectieve erythropoïese en extra aanbod shunt-bilirubine (vnl. uit cytochromen). Bovendien ligt een spectrum voor aan ziektebeelden met hemolyse ((snelle piek, splenomegalie, reticulocytose > 10 %, onvoldoende reactie op fototherapie).

Tijdens omzetting door heem oxygenase van heem tot biliverdine wordt equimolair CO geproduceerd. Wellicht om afbraakproducten van heem in utero over de moederkoek uit te wisselen is een verdere stap nodig van het niet toxische biliverdine tot het neurotoxische bilirubine. Er volgt in de bloedbaan cruciale interactie tussen albumine, bilirubine en andere anionen die bepaalt hoeveel bilirubine in vrije toestand voorkomt, i.e. niet gebonden aan albumine. Albumine draagt bilirubine over aan de hepatocyt via specifieke receptoren. In de hepatocyt wordt het gebonden aan ligandine, een eiwit waarvan mature concentraties pas na 5 tot 10 dagen bereikt worden. Ongeveer mid-zwangerschap ontstaat conjugatie, eerst met xylose en glucose. A term zorgt UDPGT (uridine di-fosfaat glucuronyl transferase) er voor dat 80 % van het geconjugeerde bilirubine in mono-glucuronyl vorm verschijnt. Di-glucuronyl conjugatie rijpt uit vanaf dag 3. Het duurt meerdere dagen om mature activiteit te bekomen, hetgeen de vroege piek verklaart van fysiologische icterus neonatorum. Bilirubine moet polair gemaakt worden door conjugatie, om via gal of urine het lichaam te verlaten. In apolaire zelfgebonden vorm (Z-Z isomeer) is de molecule in vrije vorm in staat om in membranen neer te slaan en schade te veroorzaken. Vrij bilirubine, door de pK-waarde van propionyl zijketens, komt bij pH 7.4 aan 99 % voor in dianionische vorm (B⁼); tijdens acidose verschuift dit naar hogere % mono-anionische (BH⁻) en zure vorm (BH₂). Het is vooral in zure vorm dat precipitatie in membranen en intrede in het neuron tot stand komen. Na vrijstelling uit het reticulo-endotheliaal stelsel duurt het enkele seconden eer de binding op albumine hecht is, zodat cutane icterus eerst ontstaat waar er nog vlotter dissociatie kan optreden, namelijk aan hoofd en hals.

Gewoonlijk schommelt de navelstrengwaarde van totaal bilirubine tussen 20 en 35 $\mu\text{mol/L}$. Fysiologische icterus verloopt bifasisch: fase 1 piekt op dag 3 tot 4 à term, dag 5 tot 6 bij de preterm, en is het gevolg van onrijpheid van het conjugatiesysteem.

De tweede of verlengde fase is daarnaast het gevolg van voorbijgaand tekort aan ligandine en duurt een paar weken à term, tot 1 maand bij pretermen. Ook grotere pretermen vormen een verhoogd risico op hogere en langere bilirubine-pieken.

Men spreekt van pathologische icterus wanneer hij ontstaat binnen de eerste 24 uur, wanneer het totaal serum bilirubine (TSB) stijgt boven 250 µmol/L bij het gezonde voldragen kind met borstvoeding (200 bij flesvoeding of ongeveer 12 mg/dL), wanneer het TSB stijgt met meer dan 100 µmol/L over 24 uur, wanneer de icterus meer dan 2 weken aanhoudt bij de voldragen pasgeborene en wanneer er cholestase bestaat (geconjugeerd serum bilirubine > 35 µmol/L, ontkleurde stoelgang met donkere urine). Men gebruikt de connotatie fysiologische icterus enkel met reserve bij een zieke neonaat.

A minima wordt onderzocht: bloedgroep en Coombs van moeder en kind, irregulaire antistoffen bij positieve Coombs, PBO en reticulocyten. Verder onderzoek volgt de onderliggende klinische vraagstelling.

Risico-acronym JAUNDICE

Jaundice within 24h of birth

Another sib with neonatal jaundice

Unexpected hemolysis

Non-optimal nutrition, insufficient breast feeding

Deficiency in G6PDH

Infection

Cephalhaematoma, bruising, adrenal haemorrhage, brain haemorrhage, polycythaemia

East Asian and Mediterranean origin

[voeg toe:

kind van diabetische moeder

vertraagde passage van meconium

oxytocine gebruik in partu].

Ontslag uit materniteit enkel indien aan volgende voorwaarden voldaan is:

- gezond en voldragen kind

- TSB < 340 µmol/L, toename minder dan 20 µmol/L over 3 uur

- minimale investigaties zijn gebeurd en het resultaat is bekend

- adequate opvolging van de klinische evolutie thuis.

Klinisch beeld bij de voldragen neonaat

Fase 1 (dag 1-2): stupor, hypotonie, slecht zuigen, zelden convulsies (apnoe).

Fase 2 (dag 3-7): episodische extensor hypertonie met opisthotonus en retrocollis (f.4), extensie in de armen en pronatie met flexie in de polsen, koorts parallel met hypertonie (ΔΔ infectie, dehydratie), oculogyre crises, apnoe, hoge schrei, tongprotrusie; dit klinisch beeld wordt steeds gevolgd door motorische sequelen; omgekeerd kunnen kinderen mildere sequelen vertonen zonder neonataal prodroom.

Fase 3 (2w-3m): hypotonie.

Sequelen (> 3 m).

Tetrade (athetosis plus minstens één andere variabele volstaat voor de diagnose):

-1- athetosis is een sine qua non: onwillekeurige en ongerichte bewegingen, vooral met de armen; ze zijn van choreiforme (springerig) of athetoïde (traag en wormachtig) aard, tot zelfs zo traag dat dystonie ontstaat (gefixeerde wanhouding van een lidmaat of een deel ervan); ook ballisme en tremoren zijn mogelijk; wisselend overweegt extrapyramidale rigiditeit; emotie verhoogt de athetoïde neiging; meestal worden motorische afwijkingen pas duidelijk na het eerste levensjaar, het interval is omgekeerd evenredig met de graad van ernst; vaak blijft in de eerste maanden het Moro-reflex en het ATNR opvallend duidelijk aanzwezig; in zijn zuivere vorm gaat kernicterus niet met een AP clonus samen, maar bij pretermen komt de associatie voor met leukomalacie; behalve bij ernstige vormen komen deze kinderen tot onafhankelijke gang, vaak pas tussen 2 en 4 jaar; rond de puberteit wordt pseudoprogressie beschreven; tongprotrusie blijft een probleem dat tot slik- en kauwstoornissen aanleiding geeft; ook nasale regurgitatie kan het gevolg zijn van faryngeale dyspraxie, net als luidruchtige ademhaling in de slaap; sociale isolatie kan het gevolg zijn van dystonie in het gelaat met eigenaardige grimassen;

-2- externe oftalmoplegie komt voor bij 90 % en valt op na 6 maanden; meestal gaat het om verticale blikparese, vooral onvermogen omhoog te kijken (anders dan bij CP door asfyxie of leukomalacie); het gaat om inter- en supranucleaire oftalmoplegie die met opgroeien minder duidelijk wordt; strabisme (frequent bij andere CP) komt voor bij minder dan 20 %;

-3- glazuur dysplasie in 75 %; glazuur van de melktanden wordt vanaf midfoetaal tot de term aangelegd; door kernicterus worden snijtanden maanvormig groen; men kan prenatale schade herkennen in geval van Rh-hemolyse;

-4- neurosensoriële slechthorendheid in 50 %; varieert van doofheid tot verlies in de hoge tonen (f.5); kan leiden tot spraakstoornissen en liplezen; in associatie met andere CP vormen komt slechthorendheid voor in minder dan 10 %.

Algemeen zijn deze kinderen qua cognitie minder aangetast dan bij andere vormen van CP (f.6). De mildste uiting van kernicterus leidt tot spraakachterstand en onhandigheid. De ernstige vorm leidt tot wekenlange extensor spasmen in de eerste levensperiode. Daarna volgt een periode van hypotonie in rust die tot lagere schoolleeftijd bestaat. Verwickelingen als slikstoornissen en episodische hypertermie komen geregeld voor op zuigelingenleeftijd. Door hypertonie tijdens willekeurige bewegingen kan zelfstandig gaan onmogelijk worden. Sommige kinderen kunnen nooit tot schrijven komen. De grootste groep heeft een middelmatig ernstige vorm van athetosis, die klinisch pas manifest wordt in de loop van het tweede levensjaar. Deze kinderen komen meestal toch tot zelfstandig gaan, waarbij ongecontroleerde armbewegingen het evenwicht verstoren. Grimassen en kwijlen maakt de kinderen bijzonder. Op tienerleeftijd kan frustratie tot verhoogde suïcideneiging leiden. Onder de vormen van dyskinetische CP is de dystonie, vooral het athetoïde type na asfyxie à term, meer frequent dan de hyperkinetische die op zijn beurt beter correleert met kernicterus.

Componenten van neurotoxiciteit door bilirubine

De vrije bilirubine theorie (Odell 1959, na sulfisoxazole tragedie Silverman et al. 1956) (Brodersen 1980). Rol van albumine-bindingswaliteit, interfeentie met geneesmiddelen en vrije vetzuren, uitdaging van albumine-suppletie.

Een stoornis in de bloed-hersenbarrière.

Partiële of totale disruptie van de barrière door hypoxie, meningitis, hypertermie of hyperosmolaire

(> 330 osm/L) belasting transport faciliteert van bilirubine/albumine in de hersenen, maar eventuele schade hangt dan af van de relatieve affiniteit van neuronen of albumine voor bilirubine.

Duur van de hyperbilirubinemie, naast het acute hoge niveau.

Acidose.

Regionale selectiviteit, rol van extrusie uit hersencellen.

Referenties:

1. Ahdab-Barmada, M., Moosy, J. (1984) The neuropathology of kernicterus in the premature neonate: diagnostic problems, *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 43, 45-55.
2. Ahlfors, C.E. (1994) Criteria for exchange transfusion in jaundiced newborns, *Pediatrics* 93, 488-494.
3. Ahlfors, C.E. (2000) Unbound bilirubin associated with kernicterus: a historical approach, *Journal of Pediatrics* 137, 540-544.
4. Brites D (2012) The evolving landscape of neurotoxicity by unconjugated bilirubin: role of glial cells and inflammation. *Frontiers in Pharmacology* 3:88:1-27.
5. Brodersen, R., Hansen, P. (1977) Bilirubin displacing effect of stabilizers added to injectable preparations of human serum albumin, *Acta Paediatrica Scandinavica* 66, 133-135.
6. Brodersen, R. (1980) Bilirubin transport in the newborn infant, reviewed with relation to kernicterus, *Journal of Pediatrics* 96, 349-356.
7. Brodersen, R., Stern, L. (1990) Deposition of bilirubin acid in the central nervous system- A hypothesis for the development of kernicterus, *Acta Paediatrica Scandinavica* 79, 12-19.
8. Cashore, W.J., Oh, W. (1982) Unbound bilirubin and kernicterus in low-birth-weight infants, *Pediatrics* 69, 481-485.
9. Cashore, W.J. (1990) The neurotoxicity of bilirubin, *Clinics in Perinatology* 17, 437-447.
10. Levine, R.L., Fredericks, W.R., Rapoport, S.I. (1982) Entry of bilirubin into the brain due to opening of the blood brain barrier, *Pediatrics* 69, 255-259.
11. Odell, G.B. (1980) Neonatal hyperbilirubinemia, Grune and Stratton, Monographs in Neonatology.
12. Ostrow, J.D. (2001) Bilirubin transport and cytotoxicity: new insight into an old problem, AGA state of the art lecture, ASPR, 2001.
13. Robinson, P.J., Rapoport, S.I. (1987) Binding effect of albumin on uptake of bilirubin by brain, *Pediatrics* 79, 553-558.
14. Silverman, W.A., Andersen, D.H., Blanc, W.A., Crozier, D.N. (1956) A difference in mortality rate incidence of kernicterus among premature infants allotted to two prophylactic antibacterial regimens, *Pediatrics* 18, 614-625.
15. Stern, L., Denton, R.L. (1965) Kernicterus in small premature infants, *Pediatrics* 35, 483-485.
16. Turkel, S.B., Miller, C.A., Guttenberg, M.E., Moynes, D.R., Hodgman, J.E. (1982) A clinical pathologic reappraisal of kernicterus, *Pediatrics* 69, 267-272.
17. Watchko JF, Tiribelli C (2013) Bilirubin-induced neurologic damage - Mechanisms and management approaches. *NEJM* 369: 2021-2030.
18. Wennberg, R.P. (2000) The blood-brain barrier and bilirubin encephalopathy, *Cellular and Molecular Neurobiology* 20, 97-109.

15

EEN CHECKLIST VOOR AANVRAGEN VAN BLOEDTRANSFUSIE EN NALEVING VAN HET BLOEDTRANSFUSIEBELEID

van Gammeren A.

Amphia Ziekenhuis, Klinische chemie en hematologie, Breda, Nederland

Achtergrond: Een liberaal bloedtransfusiebeleid leidt gemiddeld tot meer infecties, langere ligduur, meer transfusiereacties, overmatige donorbelaasting en tot toename van kosten in de gezondheidszorg. In veel landen en instituten wordt daarom steeds meer nagedacht over een zinnig, zuinig, veilig en restrictief bloedtransfusiebeleid. Het Amphia ziekenhuis ontwikkelde een korte checklist in de transfusieorderprocedure voor een restrictief transfusiebeleid.

Methode: De checklist werd ingevoerd voor hemodynamisch stabiele patiënten. Aan de hand van de leeftijdscategorie, de hemoglobine waarde en of er sprake is van cardiale of pulmonale belasting wordt vastgesteld of er een indicatie voor transfusie is en ook hoeveel eenheden getransfundeerd mogen worden. De juistheid van indicatie en hoeveelheid worden bij uitgifte door de laboratoriummedewerker gecontroleerd.

Resultaten: De checklist wordt trouw gevolgd. Na invoering van de checklist wordt minder bloed aangevraagd. Naar schatting zijn er voor hemodynamische stabiele patiënten ca. 11.5% minder aanvragen en is het bloedverbruik substantieel gedaald.

Conclusie: Een 100% controle door de laboratoriummedewerker leidt ook tot 100% naleving van het beleid. Er is slechts incidenteel overleg over meer eenheden dan volgens de checklist geïndiceerd zijn. De praktische benadering kan ook in andere instituten worden toegepast.

Checklist Erycytentransfusies voor de hemodynamisch stabiele patiënt

Jonger dan 60 jaar

- Hb < 4.0 mmol/L (6.4 g/dL) = 1 unit
- Hb < 3.5 mmol/L (5.9 g/dL) = 2 unit

Ouder dan 60 jaar

- Hb < 5.0 mmol/L (8.0 g/dL) = 1 unit
- Hb < 4.5 mmol/L (7.2 g/dL) = 2 unit

Cardiaal/pulmonaal belast

- Hb < 5.5 mmol/L (8.8 g/dL) = 1 unit
- Hb < 5.0 mmol/L (8.0 g/dL) = 2 unit

Henskens Y.M.C.

Centraal Diagnostisch Laboratorium, Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC+), Nederland

Transport van bloedproducten per buizenpost heeft organisatorische voordelen bij afdelingen die (snel) grote hoeveelheden bloedproducten nodig hebben zoals operatiekamers of dag behandelcentra. Kwaliteitsaspecten die een rol spelen bij transport van bloedproducten per buizenpost zijn:

1. Veilige overdracht van het bloedproduct van transfusielaboratorium naar de ontvangende afdeling met aandacht voor de identificatie van product en de ontvanger.
2. Eventuele nadelige invloeden van het transport per buizenpost op de kwaliteit van het bloedproduct

Overdracht per buizenpost: De overdracht van het bloedproduct van laboratorium naar de afdeling dient conform de Richtlijn Bloedtransfusie¹ te worden vastgelegd in een procedure. Bij overdracht van een bloedproduct door middel van de buizenpost dient degene die het bloedproduct ontvangt te controleren of het juiste product ontvangen is en een voor controle gearafeerd bericht terug te zenden.

Invloed op de kwaliteit van het bloedproduct: Eventuele nadelige effecten kunnen samenhangen met de tijdsduur van het transport en met de mechanische stres waaraan het bloedproduct wordt blootgesteld. Mechanische invloeden zouden hemolyse in erythrocyten concentraten, (EC), of activatie in trombocyten concentraten veroorzaken. Daarnaast zijn bestraalde producten hiervoor wellicht gevoeliger kunnen zijn. Aangenomen mag worden dat voornamelijk de punten waarbij de buis met daarin het bloedproduct versneld of afgeremd worden (tussenstations) mechanische schokken, en daardoor hemolyse kunnen veroorzaken. Dit zal in mindere mate gelden voor centrifugaalkrachten in bochten van het systeem. De meeste firma's hebben de buizen zelf reeds getest op (lucht)lekkage dus invloeden door (lucht)drukverschillen kunnen op voorhand worden uitgesloten. Er is weinig beschikbare literatuur over de invloed van het verzenden van kort houdbare bloedproducten per buizenpost. De meeste onderzoeken zijn uitgevoerd om het effect van buizenpost transport op bloedmonsters afgenomen voor diagnostische doeleinden te testen^{2,3}. Een tweetal studies werden in 1987 en 1990 uitgevoerd met oude buizenpostsystemen^{4,5} en zijn daarom niet meer representatief. Daarnaast bestaan er twee recente onderzoeken^{6,7} waarbij geen meetbare nadelige invloeden (hemolyse) op erythrocyten concentraten werden gevonden. In een studie⁷ werden temperatuurschommelingen gecontroleerd die zouden kunnen optreden vanwege het feit dat de eenheden ongekoeld worden verzonden. Echter, bij een netto transporttijd van gemiddeld 100 sec blijven de eenheden ver beneden de maximaal toegestane temperatuur. Buizenpostsystemen verschillen in lengte, overslagstations en snelheid tussen ziekenhuizen en daarom wordt geadviseerd om altijd vooraf te controleren of de kwaliteit van het bloedproduct beïnvloed wordt door het transport met het buizenpoststelsel van het eigen ziekenhuis.

Onderzoek bij erythrocytenconcentraten⁸: Het is bekend dat bij hemolyse, intracellulaire componenten vrijkomen. Een significante toename van lactaat dehydrogenase (LDH), vrij Hemoglobine (vHb) en kalium (K) zou duiden op de aanwezigheid van hemolyse, al dan niet primair veroorzaakt door het versturen met de buizenpost. Bij dit onderzoek dienen erythrocytenconcentraten getest te worden binnen de gehele range van ouderdom van de producten. Naar mate een product ouder wordt is de kans op lekkage van kalium groter. Bestraalde erythrocytenconcentraten dienen apart onderzocht te worden.

Onderzoek bij trombocytenconcentraten⁹: Trombocytenconcentraten dienen gecontroleerd te worden op bijvoorbeeld dag 2 en 7 (ouderdom) voor en na transport. Algemene parameters zoals: trombocyten aantal, pH, lactaat en glucose dienen gecontroleerd te worden. Daarnaast is het noodzakelijk om de activiteit van de bloedplaatjes te controleren voor en na transport. Dit kan met behulp van testen zoals: licht trombocyten aggregatie of impedantie aggregometrie (bijvoorbeeld Multiplate). Zwakke en sterke agonisten dienen getest te worden (ADP, arachidonzuur, collageen en trombine). Daarnaast is het mogelijk om trombocyten activatie te controleren d.m.v. de bepaling van P-selectine (CD-62) of de vorming van microparticles.

Referenties:

1. Richtlijn Bloedtransfusie. Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO. 2004. De overdracht van bloedproducten van het laboratorium naar de afdeling. p 323-325.
2. Weaver DK et al. Evaluation of a computer-directed pneumatic tube system for pneumatic transport of blood specimens. Am J Clin Pathol 1978; 70: 400-405
3. Green M. Succesfull alternatives to alternate site testing.: use of a pneumatic test tube system to the central laboratory. Arch Pathol Lab med 1995; 119: 943-947.
4. Tanley PC et al. Use of pneumatic system for delivery of bloodbank products and specimens. Transfusion 1987; 27: 196-198.
5. Hardin G et al. Emergency transport of red cell units by pneumatic tube system. J Trauma 1990; 30: 346-348.
6. J. Hellkamp, A. Carl, K.P. Kohse. Stability of packed red blood cell units during mechanical transport using a modern pneumatic tube system. Infus Ther Transfus Med 2002;29:259-264.
7. Validatie Buizenpost. Bereiding & Uitgifte. Sanquin Regio Noord West. Auteur: Jaap Visser. 2002
8. J. Diris, R. Straat, Y. Henskens. Validatie pneumatische buizenpost systeem azM voor het versturen van (bestraalde) erythrocytenconcentraten. NVB Bulletin nr. 5. 2006.
9. M.D.Lancé, M. A. E. Marcus,, R. van Oerle, H. M. S. Theunissen, Y. M. C. Henskens Platelet concentrate transport in pneumatic tube systems –does it work? Vox Sanguinis a 2012.

17 **PRENATAL FETAL DNA TESTING FOR PREDICTING HDFN, FNAIT, AND RHIG CANDIDACY**

*van der Schoot C.E., Thurik F., Scheffer P.G., Abbink F., van der Ploeg C.PB., Veldhuisen B., de Haas M.
Sanquin Bloedvoorziening, Nederland*

Red cell blood group antigen and platelet antigen incompatibility between a pregnant woman and her fetus can result in maternal alloimmunisation and consequently hemolytic disease of the fetus and newborn (HDFN) and fetal neonatal alloimmune thrombocytopenia (FNAIT), respectively. For long, immunization against D-antigen has been the major cause of HDFN, but postnatal immune-prophylaxis and more recently antenatal immunoprophylaxis, has successfully decreased its incidence. The majority of severe FNAIT cases is caused by antibodies against HPA-1a, and a comparable immunoprophylaxis program is presently investigated. Postnatal immunoprophylaxis is traditionally given based on the fetal blood group determined on cord blood, since only 60% of the newborns of a D-negative mother are D-positive. But as long as the fetal blood group is not known, antenatal prophylaxis is administered to all D-negative women. Also in alloimmunised pregnant women, knowledge of the fetal antigen status is beneficial to tailor pregnancy management. In case of red cell alloantibodies, the antibody titers have to be followed during pregnancy and the fetus is carefully monitored to recognize fetuses needing intrauterine blood transfusions. In many countries pregnant women with anti-HPA-1a alloantibodies are treated with IVIG during the last trimester of pregnancy to prevent intracranial hemorrhages.

Traditionally, fetal blood group genotyping has been performed through amniocentesis. This invasive procedure carries a small risk of miscarriage (especially in FNAIT cases) and could potentially enhance maternal sensitization. The discovery of cell-free fetal DNA in the blood of pregnant women in 1997 presented a noninvasive, and thus safe, method to determine the fetal blood group genotype. Cell-free fetal DNA is released from trophoblastic cells undergoing apoptosis. Within the maternal circulation, cell-free fetal DNA is present among an overwhelming background of maternal cell-free DNA, predominately of hematopoietic origin. It can be detected as early as 5 weeks of gestation, and gradually increases during pregnancy, from 10 genome equivalents (GE) per ml to around 300 GE late in pregnancy, although quantities vary between pregnancies. After birth, cell-free fetal DNA is cleared from the maternal circulation within several hours, with an observed half-life of 16 minutes.

Since 2000 many laboratories have developed assays, which are sensitive and specific enough to reliably genotype the fetus using cell free DNA isolated from maternal plasma. This assay is relatively simple for RHD, because in Caucasians D-negativity is caused by the complete absence of the RHD gene. However, due to the high frequency of variant RHD genes, especially in African blacks and Asians, the interpretation of the assay can be difficult. Most other blood groups are caused by SNPs, and the design of those assays is therefore technically more challenging. However, nowadays for most clinically blood group antigens (D, c, C, E, e, K, HPA-1a) reliable non-invasive genotyping assays are offered worldwide on a routine basis, and invasive procedures for fetal blood group typing have become obsolete.

In several European countries large scale feasibility studies have been performed to investigate whether non-invasive fetal RHD genotyping could be applied to restrict antenatal immunoprophylaxis to those D-negative women carrying D-positive fetuses. This would prevent the unnecessary exposure of 40% of D-negative women to the small but non-negligible risk of infection with a blood-borne disease, as anti-D is still produced from plasma of hyperimmunised donors. Furthermore, worldwide supplies of RhD immunoglobulin are limited. Based on the promising outcomes of these studies the Danish and Dutch government decided in 2010 and 2011, respectively, to implement fetal RHD typing. With our fully automated assay we encountered only 8 false negative results in more than 25.000 tested pregnancies (0.03%). In the Netherlands also postnatal immunoprophylaxis is now given based on the PCR result in the 27th week of pregnancy, and no routine cord blood serology is performed anymore. Overall, this program is cost-effective in the Dutch setting. In several other European countries (Sweden, UK, France) studies are ongoing on the implementation of fetal RHD genotyping to guide prophylaxis.

This abstract has also been submitted to the American Society of Hematology.

18 BELEID VAN PRETRANSFUSIETESTEN VOOR ZUIGELINGEN JONGER DAN 4 MAANDEN. DVB, RKV

*Vanhonsebrouck A., Van Heddegem L., Gys P., Emonds M.P., Coene J., Compernelle V.
Rode Kruis Vlaanderen, België*

Achtergrond: Omwille van de immaturiteit van het immunologisch systeem van een zuigeling is de vorming van allo-antistoffen zeldzaam. Alloantistoffen bij een zuigeling zijn meestal van maternelen oorsprong via passage langs de placenta. Door de lage kans op vorming van alloantistoffen bij zuigelingen kan, in welbepaalde gevallen, de uitvoering van de kruisproef achterwege gelaten worden. Aldus vermijdt men bijkomende staalafnames en beperkt men het risico op iatrogene anemie.

Doel: Deze richtlijn geeft aanbevelingen met betrekking tot het uitvoeren van pretransfusietesten voor zuigelingen. In deze richtlijn worden zuigelingen gedefinieerd als baby's jonger dan 4 maanden oud. Deze richtlijn bepaalt welke testen moeten uitgevoerd worden en in welke omstandigheden een kruisproef vereist is. Deze richtlijn beschrijft tevens met welk staal de kruisproef bij voorkeur wordt uitgevoerd en is een houvast voor neonatologen, ziekenhuisbloedbanken, laboratoria immunohematologie, artsen en transfusiecomités om conform internationale richtlijnen te kunnen handelen indien transfusie van de zuigeling vereist is. Deze richtlijn is tot stand gekomen in samenwerking met de leden van de WVTV.

Algemene Principes en Beleid: Het weglaten van een kruisproef bij de zuigeling kan enkel indien de initiële opsporing van onregelmatige antistoffen bij de zuigeling of bij de moeder negatief is (igv hemolytische ziekte van de pasgeborene (HZP)) en de directe antiglobulinetest bij de zuigeling negatief is. Hierbij zijn igv erythrocytentransfusies geen kruisproeven nodig gedurende de eerste 4 maanden.

Dit is enkel van toepassing indien het top-up transfusies voor de zuigeling betreft (geen massale transfusies) en waarbij erythrocytenconcentraten met bloedgroep O worden getransfundeerd; waarbij geen rekening dient gehouden met maternale anti-A/anti-B wat wel het geval is bij gebruik van ABO isocompatibele eenheden.

Het systematisch uitvoeren van kruisproeven op stalen van de moeder igv pretransfusietesten bij de zuigeling dient vermeden owv de absolute vereiste van het waarborgen van de correcte link tussen moeder en baby, risico op administratieve fouten bij het invriezen van de maternelen stalen en vermits de moeder niet altijd beschikbaar is. Een materneel staal voor de bepaling van onregelmatige antistoffen en/of de uitvoering van een kruisproef is enkel vereist indien het HZP betreft. Op het materneel staal wordt steeds een bloedgroepbepaling (ABO/D) en opsporing van onregelmatige antistoffen uitgevoerd. Indien dit materneel staal igv HZP niet voorhanden is, kan in urgentie gebruik gemaakt worden van het staal van de zuigeling. Een perifeer veneus bloedstaal van de zuigeling is aangewezen voor de uitvoering van de pretransfusietesten waarbij standaard bij een eerste aanvraag de volgende pretransfusietesten worden uitgevoerd: bloedgroep (ABO/D), directe antiglobulinetest (DAT), opzoeken van onregelmatige antistoffen. Indien de opsporing van onregelmatige antistoffen en DAT bij de zuigeling negatief is; kan tot de leeftijd van 4 maanden de kruisproef achterwege gelaten worden.

Navelstrengbloed is niet geschikt voor deze doeleinden vermits dit van geringere kwaliteit is omwille van bijmenging van materneel bloed of gelei van Wharton; alsook omwille van de identificatie van het staal dat veelal niet eenduidig is.



ABSTRACTS VAN DE POSTERS

P1 AUTHORIZED LOCAL RELEASE OF BLOOD PRODUCTS IN THE ERASMUS UNIVERSITY MEDICAL CENTER

Van Bohemen M.R.¹, De Rijke Y.B.², Te Boekhorst P.A.W.³, Russcher H.²
¹Hemovigilance Officer, Dept. of Hematology; ²Laboratory Specialist Clinical Chemistry, Dept. of Clinical Chemistry; ³Internist-Haematologist/Transfusion Specialist, Dept. of Hematology, Erasmus Medical Center Rotterdam, the Netherlands

Introduction: In the operating theaters for complex thoracic surgery of Erasmus Medical Center’s Thoraxcenter fully automated blood issue devices (Haemonetics BV, Breda, the Netherlands) with accessory to software are located. The release of blood is therefore decentralized -'bedside'- and takes place without any compromise throughout the authorization process.

Method: Red blood cell units and thawed plasma units are released by the HemoSafe, a refrigerated carousel with 150 compartments in which bags can be stored separately. An authorized employee of the thorax center can take out the blood product by scanning the employee identity card next to the patients identification barcode. The compartment with the appropriate product will open and the bag can be taken out. The removal is confirmed by scanning the identification number (EIN) of the bag. On request, more than one product can be taken for the same patient using a drop-down menu. When there is a bidirectional link with the laboratory information system, bags can be released by Type & Screen policy. platelet concentrates and plasma units can respectively be taken out from a platelet agitate cabinet and a freezer equipped with an electronic lock. The procedure is the same as used for the HemoSafe. Laboratory employees can track all scanning operations and control the blood issue devices remotely using the software program BloodTrack Manager. Moreover in the operating rooms and adjacent IC-units, the stock of blood products per patient can be seen in real-time by means of a viewer.

Conclusion: In the Erasmus Medical Center this procedure of decentralized authorized issue of blood products contributes to the optimization of critical care processes. In England and Ireland more than 500 installations have been realized in 200 Hospitals. In the Netherlands, automated fully authorized decentralized releases of blood products in the way described above is unique.

P2 CLOTTING IN AN ERYTHROCYTE CONCENTRATE DUE TO MIXING WITH PATIENT BLOOD

Coene J.¹, Van Poucke K.², Feys H.B.¹, Emonds M.P.¹, Vandekerckhove P.¹, Compennolle V.¹
¹Blood Service of the Belgian Red Cross-Flanders, Mechelen; ²Hospital blood bank, AZ Nikolaas, St.-Niklaas, Belgium

Background: Clots in blood bags are unacceptable quality deviations. A case is reported here of blood clots developing in a leukocyte depleted erythrocyte concentrate, during transfusion.

Methods: A deviation reported into the haemovigilance system of the Blood Service was further investigated by means of careful history taking and by molecular typing of red blood cell (RBC) antigens with the Lifecodes RBC Genotyping assay, utilizing Luminex’s Xmap Technology.

Results: A hospital returned an erythrocyte concentrate because its infusion got blocked. They observed ‘fibrin threads’ in the bag. On arrival in the blood center the bag contained gross blood clots. Common causes of early clot formation in blood bags were excluded, as was the presence of cold agglutinins. No IV-solutions or drugs had been added to the bag. On further investigation it was found that the receptor was a day-clinic patient who had laid the blood bag on the floor, during the transfusion. It was suspected that patient blood had flowed into the blood bag. Molecular blood typing of donor, patient and content of the filter of the transfusion set confirmed the mixing of donor- and patient blood. The presence of JKa- and M+ blood high up in the transfusion line indicates the retrograde flow of patient blood.

| RBC Antigen | C | E | c | e | K | k | Fy ^a | Fy ^b | JK ^a | JK ^b | M | N | S | s |
|-----------------------------------|---|---|---|---|---|---|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|---|---|---|---|
| Donor | + | - | + | + | - | + | + | + | + | + | - | + | - | + |
| Patient | + | - | + | + | - | + | + | + | - | + | + | + | - | + |
| Administration set filter housing | + | - | + | + | - | + | + | + | - | + | + | + | - | + |

Conclusion: flow of patient blood into a blood bag can occur when the latter is held at a level lower than the arm of the patient. The mixing of erythrocyte concentrate with fresh patient blood leads to clotting in the bag. Care should be taken during transfusion that the blood bag is hung on a stand at all times.

P3 UNEXPECTED FINDING OF ANTI-A IN A HEART TRANSPLANT RECIPIENT

Fraeyman A.¹, Vanhonselbrouck A.¹, Vanhaecke J.³, Debaveye Y.⁴, Emonds M.P.²

¹Laboratorium voor Immunohematologie, Red Cross-Flanders; ²Laboratorium voor Histocompatibiliteit en Immunogenetica (HLA), Red Cross-Flanders; ³Dept. of Cardiology, UZLeuven Gasthuisberg, Leuven; ⁴Intensive Care Unit, UZLeuven Gasthuisberg, Leuven, Belgium

Introduction: We report on a young heart transplant recipient with an unexpected positive Direct AntiglobulinTest (DAT).

Case Report: A 21 year old, bloodgroup A, patient was successfully transplanted with an O positive donor heart for dilated cardiomyopathy on 15-oct-2013. He was readmitted with acute heart failure on 22-july-2014. Acute rejection was suspected. The diagnosis of acute cellular rejection grade 3A was confirmed on biopsy. There were no arguments for humoral rejection. HLA antibodies remained negative and biopsies were C4d negative.

Pretransfusion testing revealed a positive crossmatch due to anti-A(A1?). No irregular red blood cell antibodies were found. The DAT was also positive with anti-A(A1?) in the eluate. Review of the recent transfusion history revealed no transfusions with O platelet concentrates. The patient's blood type was genotyped as O1A2. Therefore active immunization could not be ruled out. There were no arguments for hemolysis in the patient. Further questioning elicited administration of low dose intravenous immunoglobulin (IVIG, Privigen® 10%) on 8-8-2014 for 4 days.

In need of an urgent retransplant and in view of the unknown origin of anti-A, he was successfully retransplanted with a blood group O donor heart.

Isohemagglutinins were titrated on the same IVIG batch and titres of 256 natural anti-A, 64 immune anti-A, 256 natural anti-B and 32 immune anti-B were found. In accordance with the specifications of the European Pharmacopoeia, anti-A and anti-B titres in 5% products must not exceed a value of 64.

Two weeks post-transplantation the anti-A had disappeared with normal anti-B levels proving the passive transfer of isohemagglutinins.

Conclusion: Clinicians need to be aware of passive transfer of red blood cell antibodies in IVIG preparations. These antibodies can cause clinical problems (in casu hemolysis) especially when high doses are administered. Our advice is to report adverse events due to passive antibody transfer to regulatory and vigilance bodies. Manufacturers should provide products with low blood group antibody titres and at least report them on the package insert.

P4 OCCURRENCE OF ANTIBODIES FOUND WITH TYPE AND SCREEN IN COMPARISON WITH BLOOD CROSS-MATCHING

Hofmans M.¹, Bailleul E.¹

¹Dept. of Laboratory Medicine, O.L.V. Hospital, Aalst, Belgium

Introduction: Type and screen testing is replacing cross-matching as predominant test to assess donor blood compatibility. This method involves, besides ABOD bloodgroup matching, a 3-cell screening procedure in which hemolyzing alloantibodies of the patient are detected. In our center, cross-matching with donor blood is carried out in children <3 months, in patients with known alloantibodies, history of transplantation and patients from gynaecology, hematology, oncology and the emergency department. Type and screen testing occurs typically in surgical and not-oncological medical patients.

Aim: We aim to evaluate differences in prevalence and frequency of red blood cell alloantibodies found with blood cross-matching and with type and screen testing, in order to safely expand the latter to more patients.

Patients and Methods: The prevalence and frequency of alloantibodies found, was retrospectively assessed for 2012. In this period 9532 orders for an average of 2.3 units of packed cells were made. Type and screen testing was conducted in 4982 cases. In the remaining 4550 cases cross-matching of donor and patient blood occurred.

Results: In type and screen as well as in cross-matching, 56 orders (1% of orders) respectively tested positive. The most frequent alloantibody found with both methods was anti-E (11/56 for cross-matching and 12/56 for type and screen testing). Due to rhesus and often Kell compatible cross-matching of donor blood, anti-D and anti-K antibodies were found almost exclusively with type and screen testing. With cross-matching more aspecific and private antibodies, some with unknown significance, were found (9/56 positive reactions). Auto-antibodies were found predominantly with cross-matching, corresponding to differences in patient selection.

Conclusion: The prevalence of positive tests for both methods is similar, unlike the type and frequency of antibodies which differ substantially, potentially resembling differences in patient selection. Cross-matching does not identify important hemolyzing alloantibodies that are not found with type and screen, allowing expansion of patient selection for type and screen testing.

P5 APHERESIS PLATELET CONCENTRATES WITH PERSISTENT PARTICLES

Van Aelst B.¹, Feys H.B.¹, Devloo R.¹, Vandekerckhove P.^{2,4}, Coene J.², Compennolle V.^{1,2,3}

¹Belgian Red Cross-Flanders, Transfusion Research Center, Ghent; ²Belgian Red Cross-Flanders, Blood Service, Mechelen; ³University of Ghent, Faculty of Medicine and Health Sciences, Ghent; ⁴Catholic University of Leuven, Dept. of Public Health and Primary Care, Leuven, Belgium

Background: During platelet apheresis, aggregates often appear. These are generally transient but sometimes persist causing wastage. In this study, we sought to identify factors that contribute to the formation of persistent aggregates.

Methods: Several donor and donation characteristics as well as platelet variables were investigated. Donations with persistent aggregates (PA) were compared to unpaired aggregate free donations (AF).

Results: In a six month data monitoring period, 187 donations contained PA (3.6% of all procedures). Most strikingly, the proportion of donors with at least one previous PA donation was twofold higher in the PA group ($P < .0001$) indicating a donor-related factor. Predonation donor platelet counts were significantly higher (mean \pm SD: 286 ± 50 vs. $268 \pm 49 \times 10^6$ platelets per μL , $P < .001$) but no differences were found for gender, body mass index or age. A small but significantly higher hematocrit was noted. Products with PA contained significantly more platelets, a consequence of higher donation volumes. Analyses on day six showed that the pH was lower (7.18 ± 0.16 vs. 7.36 ± 0.17 , $P < .001$, $n=15$), in accordance with higher lactic acid concentrations. No differences were seen for GPIb expression, phosphatidylserine exposure or activated integrin $\alpha_{\text{IIb}}\beta_3$. However, significantly more P-selectin was detected on PA platelets ($P=.02$, $n=15$) pointing to increased alpha-degranulation, which was confirmed by higher cytokine concentrations in the supernatant. Agglutination to low ($P=.02$) but not high-dose ristocetin was increased in PA products, while no differences were seen for collagen or SFLLRN peptide induced aggregations. Finally, PA were efficiently dislodged by plasmin mediated thrombolysis but not by the integrin $\alpha_{\text{IIb}}\beta_3$ -fibrinogen inhibitor RGDS.

Conclusion: There is a higher chance of PA when a donor with at least one previous PA donation presents. However, this parameter by itself insufficiently predicts PA showing that auxiliary factors are involved. Products with PA have acceptable quality but functional studies are warranted.

P6 THREE PHOTOCHEMICAL PATHOGEN INACTIVATION METHODS IMPAIR PLATELET FUNCTION WITH DIFFERENT UNDERLYING BIOCHEMICAL MECHANISMS

Van Aelst B.¹, Devloo R.¹, Vandekerckhove P.^{2,4}, Compennolle V.^{1,2,3}, Feys H.B.¹
¹Belgian Red Cross-Flanders, Transfusion Research Center, Ghent; ²Belgian Red Cross-Flanders, Blood Service, Mechelen; ³University of Ghent, Faculty of Medicine and Health Sciences, Ghent; ⁴Catholic University of Leuven, Dept. of Public Health and Primary Care, Leuven, Belgium

Introduction: Pathogen inactivation of platelet concentrates is used to reduce chances of transfusion transmitted infections. Three photochemical methods are published; two with exogenously added photosensitizer (riboflavin [RF] and amotosalen [AS]) and one without [UV-C]. Pathogen inactivation may increase the storage lesions observed in platelets, but it is unclear to what extent and why.

Methods: Platelet concentrates prepared from buffy coats and stored in additive solution were treated with pathogen inactivation and compared to paired untreated controls. Platelet aggregation, flow cytometry, and thrombus formation under flow were measured in function of storage to determine the impact of these novel treatments.

Results: All three methods irreversibly and significantly decreased thrombus formation over immobilized collagen in vitro compared to untreated controls. RF treatment additionally caused premature platelet degranulation and integrin $\alpha_{\text{IIb}}\beta_3$ activation as shown by P-selectin and PAC1 measurements. Furthermore, the difference between low and high-dose agonist aggregations was larger for RF than controls, indicating reduced signal sensing and/or amplification. Premature activation was not found in AS treatment, but these platelets no longer agglutinated in response to low-dose ristocetin (0.6mg/mL). Platelet rolling on immobilized VWF was however normal only in the presence of tirofiban, a potent integrin $\alpha_{\text{IIb}}\beta_3$ inhibitor. Moreover, decreased PAC1 binding was seen in response to $30\mu\text{M}$ SFLLRN peptide and 6ng/mL convulxin. Together these data indicate significantly reduced signal transduction from several receptors to the integrin $\alpha_{\text{IIb}}\beta_3$. Like RF and AS, UV-C treatment caused reduced thrombus formation, but this was only significant from day five on. No loss of aggregation or integrin activation in response to several agonists at different concentrations was seen. Yet, increased spontaneous PAC1 binding to UV-C treated platelets was seen.

Conclusions: The three pathogen inactivation methods significantly impact the in vitro thrombus formation onto collagen under flow by different biochemical mechanisms; UV-C alone induces increased PAC1 binding without affecting aggregations. The RF method prematurely activates platelets, affecting subsequent signal amplification in aggregation while AS platelets translate activatory signals less efficiently to integrin $\alpha_{\text{IIb}}\beta_3$.

P7 SUCCESSFUL TWIN PREGNANCY IN AN HPA-1A IMMUNISED WOMAN

Heroes A.S.¹, Noens L.², Emonds M.P.¹

¹Histocompatibility and Immunogenetics Laboratory, Red Cross Flanders, Mechelen; ²Hematology Department, University Hospital Ghent, Ghent, Belgium

Introduction: Foetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia (FNAIT) is defined as thrombocytopenia in the foetus and newborn due to transplacentally acquired maternal platelet alloantibodies, directed against antigens of paternal origin on foetal platelets. Antenatal weekly injections of intravenous immunoglobulin (IVIg) given to the mother is considered the optimal antenatal management of FNAIT.

Case report: We report a case of a 31-year-old woman who gave birth to a boy with NAIT due to HPA-1a antibodies in 2012. The boy suffered from severe thrombocytopenia (7000 platelets/ μ l), showing signs of petechia and purpura, and received platelet transfusions and IVIg treatment. She presented in 2013 with an unexpected twin pregnancy.

All family members were genotyped for human platelet antigens (HPA) using sequence specific primers (Protrans). The mother being HPA-1a negative had high titers anti-HPA-1a. The father being HPA-1a homozygous predicted both foetuses to be HPA-1a positive and prone to FNAIT.

IVIg (high dose 1g/kg maternal body weight) treatment was started week 20 of gestation to prevent thrombocytopenia in the foetus. HPA-1a antibody titer in the mother was followed using Luminex-based Pak Lx (Immucor).

The twins were delivered by caesarian section at 35 weeks without clinical symptoms of NAIT. The boy had birth weight of 2480g, length 46cm, apgar 9 at 1min and 5min, and a platelet count of 123.10^3 platelets/ μ l. The girl had birth weight 2505g, length 48cm, apgar 8 at 1min and 9 at 5min, and 143.10^3 platelets/ μ l. As platelet count trended to decrease both neonates were treated with IVIg for 4 days resulting in an increased platelet count. They were discharged 10 days post-delivery.

Conclusion: Highly reactive anti-HPA-1a antibodies, present before pregnancy could be reduced by IVIg to lower titers and allow for the successful completion of a twin pregnancy with 2 healthy neonates without clinical signs of NAIT.

P8 ANTI-K ALLOIMMUNIZATION DURING PREGNANCY: IMPORTANCE OF BOTH ANTENATAL AND POSTNATAL FOLLOW-UP AND TRANSFUSION

Cattoir L.¹, Roets E.², Stove V.¹, Noens L.³, Vanhosebrouck A.⁴, Pede V.⁴

¹Dept. of Laboratory Medicine, Ghent University Hospital, Ghent; ²Dept. of Obstetrics and Gynecology, Ghent University Hospital, Ghent; ³Dept. of Hematology, Ghent University Hospital, Ghent; ⁴Centre for blood transfusion, Belgium Red Cross Flanders, Mechelen, Belgium

Background: Antibodies to antigens in the Kell blood group system can cause severe hemolytic disease of the fetus and newborn (HDFN). The titer of anti-K does not correlate with the severity of HDFN as, in addition to immune destruction of red blood cells (RBCs), anti-K suppresses the fetal erythropoietic response, which can result in severe anemia.

Case Presentation: We report the case of a 36-year-old pregnant woman (gravid 4, para 1) referred to our tertiary center with fetal cardiomegaly and ascites. Maternal blood analysis revealed anti-K antibodies (titer 256). Detailed ultrasound examination, including Doppler measurement of fetal middle cerebral artery peak systolic velocity, indicated fetal hydrops due to severe fetal anemia. In total, the fetus received 4 IUTs until delivery was induced at 32 weeks. At birth, there was no anemia and bilirubin concentrations could be kept acceptable using phototherapy only. The postnatal course was apparently uncomplicated, with exception of pronounced reticulocytopenia. Late onset neonatal anemia developed, necessitating a RBC transfusion at approximately 3 weeks after birth (hemoglobin 7.2 g/dL).

Discussion: At birth, newborns, treated with successful IUTs, do not present with major neonatal jaundice or immediate anemia. This is explained by the multiple IUTs that replaced almost all of the circulating fetal RBCs by compatible transfused adult RBCs, as confirmed by hemoglobin electrophoresis on the neonatal blood. In contrast, late onset anemia is commonly seen. Reticulocytopenia in the neonate also confirmed the suppression of erythropoiesis caused by the remaining anti-K antibodies.

Conclusion: With this case report, we want to emphasize the need for early referral and close monitoring of pregnant women with known or newly diagnosed anti-K antibodies, as this can seriously affect fetal and neonatal prognosis. In addition, we want to stress the importance of careful postnatal follow-up of affected neonates, regardless of the clinical course.

BloodTrack®

Remote blood inventory and
bedside transfusion
management system

SOFTWARE SOLUTIONS



REGISTRATIE

REGISTRATIEGELDEN

Vanaf 01/11/2014

Lid WVTV

€ 60,00

Niet-Lid WVTV

€ 85,00

De toegang tot de wetenschappelijke sessies en de tentoonstelling evenals de koffiepauzes en de lunch zijn inbegrepen in de registratie.

Registreren is enkel mogelijk via www.wvtv.be en www.medicongress.com. U ontvangt een automatische bevestiging van uw inschrijving. Indien u deze niet ontvangt, is uw registratie niet succesvol gebeurd. Na ontvangst van uw betaling, ontvangt u eveneens een finale bevestiging per e-mail.

BETALING

Betaling is enkel mogelijk online via kredietkaart of via overschrijving. Registratie is noodzakelijk vooraleer u de overschrijving maakt.

Bankgegevens

Bankaccount: congress fees

IBAN: BE07123680089466

BIC: OBKB BE 99

Bank: BKCP

Bank adres: Waterlooobaan 16, 1000 Brussel

ANNULEREN

Deelnemers die hun inschrijving wensen te annuleren kunnen dit doen tot 15 oktober en ontvangen een teruggave van 50% van de betaalde registratiegelden. Bij annulering na 15 oktober wordt het registratiegeld niet terugbetaald. Alle annuleringen moeten schriftelijk worden doorgegeven.

ALGEMENE INFORMATIE

LOCATIE

Gent Meeting Center - Holiday Inn Express

Akkerhage 2

B-9000 Gent

Website: www.gentmeetingcenter.be

BEREIKBAARHEID

Vanuit Brussel (E40)

Volg E40 richting GENT-OOSTENDE. Aan de verkeerswisselaar E17-E40 in ZWIJNAARDE, volg E17 richting ANTWERPEN. Blijf rechts. Na 500m neemt u de eerste afrit nr. 9 H-UZ Gent (niet Gent-Centrum nemen). Aan de verkeerslichten rij links en na 100m rechts de parking op.

Vanuit Oostende (E40)

Volg E40 richting BRUSSEL. Aan de verkeerswisselaar E17-E40 in ZWIJNAARDE, volg E17 richting ANTWERPEN. Na 500m neemt u de eerste afrit nr. 9 H-UZ Gent (niet Gent-Centrum nemen). Aan de verkeerslichten rij links en na 100m rechts de parking op.

Vanuit Kortrijk/Frankrijk (E17)

Volg richting H-UZ Gent, neem afrit nr. 9 H-UZ Gent (niet Gent-Centrum nemen). Aan de verkeerslichten rij links en na 100m rechts de parking op. Komende van Antwerpen/Nederland (E17). Volg de E17 richting GENT, blijf op het rijvak richting OOSTENDE, (niet Gent-Centrum nemen) en neem afrit nr. 9 H-UZ Gent. Rij links en volg richting R4 ZELZATE. Over de brug ziet u het hotel aan de rechterzijde.

TAAL

Alle voordrachten worden in het Nederlands gegeven.

ACCREDITERING

Een aanvraag voor accreditering is ingediend door de organisatoren. Alle deelnemers ontvangen een certificaat van aanwezigheid via e-mail na afloop van het symposium.

TENTOONSTELLING

Tijdens het symposium vindt een tentoonstelling, met focus op technisch materiaal en geneesmiddelen, plaats in de ruimte waar ook lunch en koffie wordt geserveerd.

AANSPRAKELIJKHEID

Noch de organisatoren, noch de WVTV kunnen aansprakelijk worden gesteld voor persoonlijke of materiële schade en/of verlies of ongevallen van welke aard ook, opgelopen tijdens het symposium.

SPONSOR



EXPOSANTEN



Ortho Clinical Diagnostics





Medicongress - congresses@medicongress.com

www.wvtv.be