

MASTERMIND VOOR BLOODMATCHING

Mastermind was en is een leuk denkspel uit de jaren 80 van de vorige eeuw. Anno 2019 is het state of the art en bloedserieus binnen het vakgebied van de transfusiegeneskunde. Dit artikel beschrijft hoe met OR (Dynamisch Programmeren) en selectieve matching de kans op het ontstaan van antistoffen bij bloedtransfusies kan worden geminimaliseerd. Tevens wordt een optimale volgorde van antigenen bepaald waarin op geschikt bloed dient te worden gezocht.

JOOST VAN SAMBEEK, ELLEN VAN DER SCHOOT, NICO VAN DIJK, HENK SCHONEWILLE & MART JANSSEN

Een bloedtransfusie is een veilige, veel voorkomende en soms levensreddende medische behandeling, waarbij rode bloedcellen afkomstig van een donor worden ingebracht in de bloedbaan van een transfusieontvanger die deze nodig heeft vanwege bijvoorbeeld een chirurgische ingreep (orgaantransplantatie, hartchirurgie) of een hematologische aandoening (leukemie, sikkelcelanemie, thalassemie). Hierbij is het van belang dat de bloedgroepen van de donor en transfusieontvanger zoveel mogelijk overeenkomen, of anders gezegd, dat hun bloedgroepen *matchen*.

De bloedgroep van een individu wordt bepaald door de aan- of afwezigheid van *antigenen* op de celwand van rode bloedcellen. Indien een bepaald antigeen aanwezig is op de rode bloedcellen van een donor, maar afwezig op de rode bloedcellen van de transfusieontvanger, dan kan het immuunsysteem van de transfusieontvanger overgaan tot het aanmaken van *antistoffen* tegen dit li-

chaamsvreemde antigeen. Deze antistoffen kunnen vervolgens problemen veroorzaken bij een volgende bloedtransfusie of, in het geval van een vrouwelijke ontvanger, een (toekomstige) zwangerschap. Een reactie van het immuunsysteem kan echter voorkómen worden door uit de beschikbare voorraad –indien mogelijk– rode bloedcellen te selecteren waarbij het desbetreffende antigeen ook ontbreekt.

Over het algemeen is de ABO-bloedgroep classificatie, evenals de Rhesus-D factor welbekend, welke een drietal antigenen betreft (A, B, D). Binnen de transfusiegeneskunde onderscheidt men echter meer dan 15 verschillende, klinisch relevante, bloedgroepantigenen. Idealiter zou men bij een bloedtransfusie met al deze antigenen rekening willen houden. Indien er onbeperkte hoeveelheden rode bloedceleenheden voorradig zouden zijn, is dat in principe geen probleem. In de praktijk zijn voorraden echter eindig (variërend van 60 tot 250 eenheden

voor ziekenhuizen en ruwweg 1000 eenheden voor een regionaal distributiecentrum). Daarom moet er een selectie worden gemaakt van antigenen waar *wel* op wordt gematcht en antigenen waar *niet* op wordt gematcht. Daarbij mag verondersteld worden dat zowel bij donors als ontvangers een volledige typering van de antigenen heeft plaatsgevonden. Een tweetal onzekerheidsaspecten spelen een rol:

- de verdeling van bloedgroepen in de populatie;
- het vermogen van een antigeen om antistofvorming op te wekken, indien er niet op dit antigeen gematcht wordt (de *immunogeniciteit* van een antigeen).

Uitgiftestrategieën

Figuur 1 laat een situatie zien, waarbij we een transfusieontvanger op 15 antigenen proberen te matchen. Hierbij is het van belang dat

- alle antigenen die *afwezig* (wit) zijn op de rode bloedcellen van de transfusieontvanger ook *afwezig* zijn op de rode bloedcellen van de donor,
 - alle antigenen die *aanwezig* (oranje) zijn op de rode bloedcellen van de transfusieontvanger ook *aanwezig* zijn op de rode bloedcellen van de donor,
- een zogeheten antigeen identieke matchingstrategie. In dit voorbeeld is een identieke match op alle 15 antigenen niet mogelijk. Daarom zullen er antigenen geschrapt moeten worden (van rechts naar links), totdat er een identieke match is gevonden.

In principe is het matchingsprobleem bij een gespecificeerde vraag en een gespecificeerde voorraad eenvoudig. Echter is de volgorde waarin antigenen worden ge-

schrapt vooralsnog willekeurig gekozen. Bovendien zijn zowel de bloedgroepen van de gevraagde eenheden als de bloedgroepen van de beschikbare eenheden stochastisch. Een eerste vraag die gesteld kan worden, is:

1. Hoe kan de kans op het voorkómen van antistofvorming zo groot mogelijk worden gemaakt?

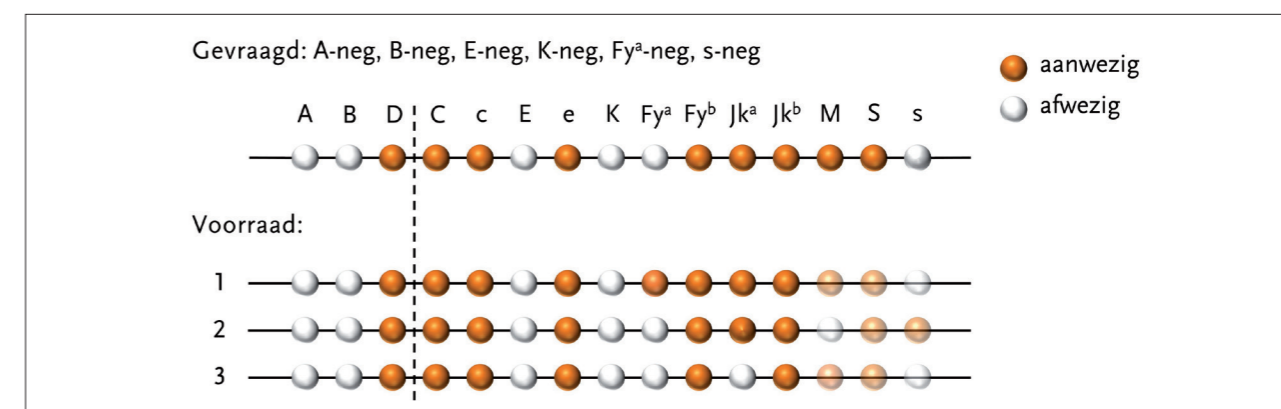
Dit artikel beoogt bovenstaande vraag te beantwoorden. Bekend is dat wanneer transfusieontvangers uitsluitend op antigenen A, B en D worden gematcht, 88% van de antistoffen gericht zijn tegen antigenen C, c, E, e, K, Fy^a, Fy^b, Jk^a, Jk^b, M, S, s (Evers et al., 2016). Uitgaande van deze set van 15 antigenen bedraagt het aantal mogelijk te matchen bloedgroepen ruim 32.000 (= 2¹⁵). In een voorraad van 60 tot 1000 eenheden kunnen deze bloedgroepen niet allemaal aanwezig zijn. Er zal dus een aantal antigenen geschrapt moeten worden met als doel de kans op antistofvorming zo klein mogelijk te houden. Dit schrappen roept een tweede vraag op, te weten:

2. In welke volgorde moeten antigenen worden geschrapt?

Voor het 12-tal eerdergenoemde antigenen (naast A, B en D) zijn er al 12!, ongeveer een half miljard, mogelijke volgordes denkbaar. Dit is waar OR uitkomst kan bieden!

Dynamisch programmeren

Beide vraagstellingen kunnen worden geabstraheerd als een langste pad probleem startend in {A, B, D} en eindi-



Figuur 1. Voorbeeld van een antigeen identieke uitgiftestrategie. Antigenen worden geschrapt (van rechts naar links), totdat er een antigeen identieke match is gevonden (eenheid 2)

gend met de genoemde 15 antigenen, zoals weergegeven in figuur 2. Een matchingsstrategie met $l + 3$ antigenen is gedefinieerd als een verzameling

$$M = \{A, B, D\} \cup M_l,$$

met $M_l = \{\mu_1, \dots, \mu_l\}$. De maximale proportie antistoffen die voorkómen kan worden door op antigenen A, B, D, en μ_1, \dots, μ_l te matchen (wiskundig: $V(M)$), wordt iteratief met de volgende DP-vergelijking berekend:

$$\frac{V(M)}{l+3 \text{ antigenen}} = \max_{i=1, \dots, l} \left\{ \frac{r(M \setminus \mu_i \rightarrow M)}{l \text{ antigenen}} + \frac{V(M \setminus \mu_i)}{l-1+3 \text{ antigenen}} \right\}$$

waarbij $r(M \setminus \mu_i \rightarrow M)$ de één-staps opbrengst weergeeft en $V(\{A, B, D\}) = 0$. Deze één-staps opbrengst berust op de verdeling van bloedgroepen in de populatie, zoals cryptisch weergegeven door de formule:

$$r(M \setminus \mu_i \rightarrow M) = p(\mu_i) \sum_{\varphi} \frac{w(\varphi, \mu_i)}{\text{ontvanger bloedgroep } \varphi} \cdot \frac{L(\varphi, M, n, k)}{\text{voorraad (donor) bloedgroep } \varphi},$$

met

- $p(\mu_i)$: de proportie antistoffen gericht tegen antigeen μ_i ,
- $w(\varphi, \mu_i)$: de kans dat een transfusieontvanger bloedgroep φ heeft, gegeven dat het antigeen μ_i niet aanwezig is op zijn/haar rode bloedcellen,
- $L(\varphi, M, n, k)$: de kans dat er k eenheden in voorraad zijn met bloedgroep φ , als matchingstrategie M wordt toegepast en de voorraadomvang gelijk is aan n .

Merk op dat bovenstaande DP-vergelijking niet simpelweg neerkomt op het toevoegen van één enkel antigeen aan een eerdere optimale matchingsstrategie (met $l-1+3$

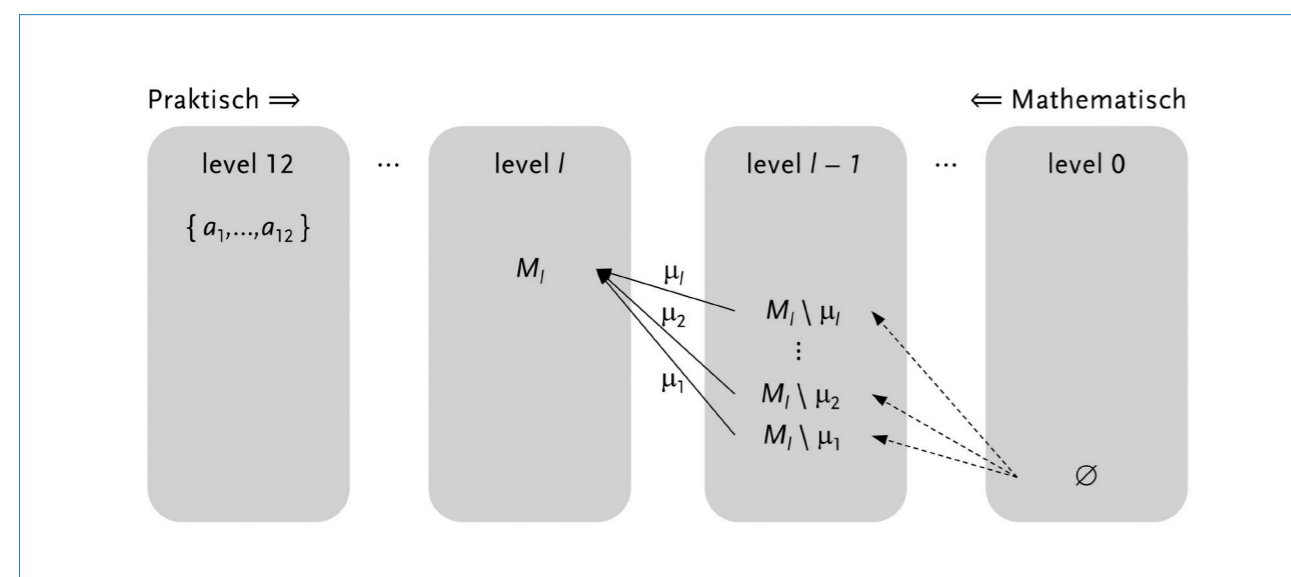
antigenen). De volgorde waarin antigenen worden opgenomen (een pad) kan namelijk compleet veranderen.

Er zijn ruwweg een half miljard paden om van level 0 naar level 12 te komen. De tijd die het zou kosten om de lengte van elk pad apart te berekenen (en vervolgens het langste pad te selecteren) zou, naar schatting, neerkomen op 17 dagen. Met behulp van dynamisch programmeren wordt exact hetzelfde pad in slechts één seconde gevonden. De berekening van tabel 1 reduceert hiermee van bijna één jaar tot minder dan één minuut.

Resultaten

Tabel 1 geeft de resultaten weer van een uitgiftestrategie die de huidige transfusiepraktijk het best representeert. Voor een klein ziekenhuis ($n = 60$) kan 46% van de antistoffen voorkómen worden, wanneer een transfusieontvanger twee rode bloedceleenheden krijgt toegediend. Dit percentage stijgt naarmate er meer eenheden in voorraad zijn en daalt naarmate er meer eenheden gevraagd worden. Indien vooraf al een vermoeden bestaat dat een bloedtransfusie nodig zal zijn, kunnen ziekenhuizen de juiste rode bloedceleenheden het best bij een distributiecentrum bestellen. Immers; hoe groter de voorraad, des te meer antigenen gematcht kunnen worden.

Tevens is een optimale volgorde bepaald, waarin antigenen geschrapt dienen te worden, totdat een match gevonden wordt. Hoewel deze volgorde afhankelijk is van de voorraadomvang (n) en het aantal gevraagde



Figuur 2. Transitiediaagram: 4096 toestanden (matchingsstrategieën) en 24.576 lijnen (beslissingen). Het representeert en ontbindt alle mogelijke volgordes waarin twaalf antigenen kunnen worden opgenomen (Mathematisch) of geschrapt (Praktisch). Tevens illustreert het hoe de maximale proportie antistoffen die voorkómen kan worden voor een matchingsstrategie $M = \{A, B, D\} \cup M_l$ wordt berekend

n	$k = 1$	$k = 2$	$k = 3$	$k = 5$	$k = 10$
60	0,65	0,46	0,32	0,13	0,00
120	0,78	0,63	0,53	0,38	0,11
250	0,88	0,78	0,70	0,59	0,38
1000	0,97	0,94	0,91	0,85	0,74

Tabel 1. Maximale proportie antistoffen die voorkómen kan worden door op 15 antigenen te matchen, waarbij n de voorraadomvang en k het aantal gevraagde eenheden weergeeft

eenheden (k), blijken ze toch sterk overeen te komen (tabel 2).

Conclusie

Technologische ontwikkeling in de transfusiegeneeskunde gaat gepaard met nieuwe logistieke uitdagingen. Een voorbeeld hiervan is in dit artikel besproken: het optimaal matchen van bloeddonors en transfusieontvangers. Dit toont de toepasbaarheid van klassieke en moderne OR.

LITERATUUR

Evers, D., Middelburg, R.A., de Haas, M., Zalpuri, S., de Vooght, K.M.K., van de Kerkhof, D., Visser, O., Péquériau, N.C., Hudig, F., Schonewille, H., Zwaginga, J.J., & van der Bom, J.G. (2016). Red-blood-cell alloimmunisation in relation to antigens' exposure and their immunogenicity: a cohort study. *Lancet Haematology*, 3(6), e284–e292.

JOOST VAN SAMBEECK is promovendus bij Sanquin Research en verbonden aan de onderzoeksgroepen SOR (Stochastic Operations Research) en CHOIR (Center for Healthcare Operations Improvement & Research) van de Universiteit Twente. E-mail: j.vansambeeck@sanquin.nl

ELLEN VAN DER SCHOOT is hoofd van de afdeling Experimentele Immunohematologie bij Sanquin Research en hoogleraar aan de Universiteit van Amsterdam. E-mail: e.vanderschoot@sanquin.nl

NICO VAN DIJK is verbonden aan de onderzoeksgroepen SOR en CHOIR aan de Universiteit Twente. E-mail: n.m.vandijk@utwente.nl

HENK SCHONEWILLE is onderzoeker bij Sanquin Research. E-mail: h.schonewille@sanquin.nl

MART JANSSEN is hoofd van de afdeling Transfusion Technology Assessment bij Sanquin Research. E-mail: m.janssen@sanquin.nl

POSITIE	ANTIGEEN												
	ABD	E	K	c	Jk ^a	C	Fy ^a	M	e	Jk ^b	Fy ^b	S	s
0	20												
1		19											
2			18	1									
3				9	8								
4				8	4	4							
5					2	12	7	4	1				
6							3	4	3				
7							1	2	5	1			
8									1	2			
9									1	5			
10											4	1	
11											2	2	
12													

Tabel 2. Verdeling van de optimale positie per antigeen binnen een matchingsstrategie. De oranje-schaal correspondeert met de opgegeven frequentie