

Health Technology Assessment (HTA)

Matchning av blod med genomisk blodgruppering

[Blood group matching with genotyping]

MATCHNING AV BLOD MED GENOMISK BLODGRUPPERING

HTA Syd
Region Skåne

Sakkunniggrupp

Kim Ekblom, överläkare, Klinisk kemi och transfusionsmedicin, Region Kronoberg

Maria Held, överläkare, Klinisk kemi och transfusionsmedicin Halland, Region Halland

Magnus Jöud, överläkare, Klinisk immunologi och transfusionsmedicin, Medicinsk service, Region Skåne

Martin L Olsson, professor och överläkare, Institutionen för laboratoriemedicin, Lunds universitet samt Klinisk immunologi och transfusionsmedicin, Medicinsk service, Region Skåne

För fullständig projektorganisation, se Appendix A

ISBN: 978-91-986060-8-9

Publiceringsdatum: 2022-03-14

Citera denna rapport enligt följande:

HTA Syd. Blodgruppering och matchning med genomiska metoder [Blood group matching with genotyping]. Lund: Region Skåne. 2022: 56 s. [hämtad dag-mån-år].

Tillgänglig från:

<https://vardgivare.skane.se/kompetens-utveckling/sakkunniggrupper/hta-skane/hta-syd>

Innehållsförteckning

Sammanfattning	5
English short summary	6
Rapportens innehåll	7
Förkortningar	7
1 Bakgrund	8
2 Rapportens syfte	10
3 Metoder och material	11
3.1 Klinisk frågeställning	11
3.1.1 PICO	11
3.1.2 Litteratursökning	12
3.2 Praxisundersökning	12
3.3 Organisatoriska, ekonomiska och etiska aspekter	13
4 Samlad bedömning av klinisk evidens	13
4.1 Litteratursökning och urvalsprocess.....	13
4.1.1 PRISMA-flöde	13
4.2 Beskrivning av inkluderade artiklar.....	14
4.2.1 Originalartiklar.....	14
4.3 Resultat från inkluderade artiklar	18
4.3.1 Utfallsmått O1: Transfusionsreaktioner	18
4.3.2 Utfallsmått O2: Transfusionsfrekvens	18
4.3.3 Utfallsmått O3: Väntetid.....	18
4.3.4 Utfallsmått O4: Alloimmuniseringsfrekvens.....	18
4.3.5 Utfallsmått O5: Livskvalitet	19
4.3.6 Utfallsmått O6: Kostnadseffektivitet.....	19
4.3.7 Utfallsmått O7: Matchning	19
4.4 Sammanställning av kunskapsläget.....	19
4.5 Riktlinjer och rekommendationer.....	20
5 Praxisundersökning	20
6 Organisatoriska aspekter	21
6.1 Nuläge	22
6.2 Centraliserat införande.....	22
6.3 Decentraliserat införande	23
7 Ekonomiska aspekter	24
7.1 Metod och material	24
7.2 Resultat	25
8 Etiska aspekter	28
9 Identifierade kunskapsluckor	29
10 Diskussion	30
11 Referenser	32

Appendix A: Projektorganisation.....	35
Appendix B: Sökstrategier och databaser.....	38
Appendix C: Inkluderade artiklar.....	45
Appendix D: Exkluderade artiklar	47
Appendix E: Pågående studier	54
Appendix H: Sakkunniggruppens kommentarer.....	55

Sammanfattning

Blodgruppering och matchning mellan blodgivare och mottagare utförs rutinmässigt med serologiska metoder mot ett fåtal antigen på de röda blodkropparna. Med genomiska metoder kan ett stort antal antigen bestämmas, vilket kan ha betydelse vid behov av frekventa blodtransfusioner, vid vissa sjukdomar och vid ovanliga blodgrupper. Frågeställningen i denna rapport är om rutinmässig användning av genomisk blodgruppering kan innebära fördelar jämfört med blodgruppering med serologiska metoder.

Genomgång av litteraturen visar att det inte går att identifiera studier som visar på tydliga, kvantifierade effekter för de studerade patientnära utfallsmåtten, utan hög risk för snedvridning (bias). De redovisade studierna visar dock samstämmigt på positiva effekter av införande av genomisk blodgruppering avseende transfusionsfrekvens, alloimmuniseringsfrekvens och matchning. Inga negativa effekter finns rapporterade i de inkluderade studierna. Den sammantagna mängden av olika typer av studier kan inte bortses ifrån, sannolikt finns positiva effekter även om de inte går att precisera närmare. Det går inte heller att uttala sig om tillförlitligheten till studiernas resultat, enligt GRADE.

Avsaknad av tydliga mätbara effekter på utfallsmåtten gör att det inte går att bedöma kostnadseffektiviteten. En enkel analys visar att kostnaden för fullt införd blodgruppering med genomiska metoder skulle bli avsevärt högre än dagens system med de priser som gäller i nuläget. En framtida prissänkning på genomisk analys skulle innebära att kostnadsökningarna blir mindre.

En enkel praxisundersökning har påvisat skillnader i rutiner i blodgruppstypning mellan de ingående huvudmännen i Södra Sjukvårdsregionen.

English short summary

Blood group matching between donors and patients are currently performed serologically against a few antigens on the red blood cells. The introduction of red cell genotyping means that a large number of antigens can be identified which may be of importance when frequent transfusions are needed, in certain diseases and in rare blood groups. The clinically focused question in this report is if the routine use of red cell genotyping has advantages compared with the use of serological methods.

Analysis of the scientific literature shows that it is not possible to identify studies that demonstrates clear quantitative effects on the studied outcomes without high risk of bias. The studies presented here show, however, unanimously positive effects of the use of red cell genotyping on transfusion- and alloimmunization frequency and matching. No negative effects are reported in the literature. It is not possible to ignore the sum of these studies, there are probably positive effects even if they cannot be quantified. An estimation of the reliability of the results of the studies according to GRADE is not possible to perform.

The absence of clear outcome effects means that it is not possible to make an analysis of cost-efficiency. A simple analysis shows that the cost of blood typing using red cell genotyping would increase considerably compared with the current routine. If a decrease in price of genotyping in the future occurs the increase in costs will be lower.

The current practice of blood typing in transfusion medicine differs between the different authorities in the South Swedish Health Care Region.

Rapportens innehåll

- | | |
|--|---|
| <input checked="" type="checkbox"/> Metodbeskrivning | <input checked="" type="checkbox"/> Sammanfattning |
| <input checked="" type="checkbox"/> PICO | <input checked="" type="checkbox"/> Ekonomi |
| <input checked="" type="checkbox"/> Uttömmande litteratursökning | <input checked="" type="checkbox"/> Praxisundersökning |
| <input checked="" type="checkbox"/> Flödesschema | <input checked="" type="checkbox"/> Organisation |
| <input checked="" type="checkbox"/> Relevansbedömning | <input checked="" type="checkbox"/> Etik |
| <input checked="" type="checkbox"/> Kvalitetsgranskning | <input checked="" type="checkbox"/> Pågående studier |
| <input type="checkbox"/> Tabelldata | <input checked="" type="checkbox"/> Exkluderade studier |
| <input checked="" type="checkbox"/> Sammanvägning av resultat | <input checked="" type="checkbox"/> Sakkunniggrupp |
| <input type="checkbox"/> Metaanalys | <input checked="" type="checkbox"/> Extern granskning |
| <input checked="" type="checkbox"/> Narrativ analys | <input checked="" type="checkbox"/> Kunskapsluckor |
| <input type="checkbox"/> Evidensgradering | <input checked="" type="checkbox"/> Jävsdeklarationer |

Förkortningar

Förkortning	Förklaring
CE	Conformité Européenne (CE-märkning)
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HFA	High Frequency Antigens
HLA	Human Leukocyte Antigen (vävnadsantigen)
HPA	Human Platelet Antigen (trombocytantigen)
NGS	Next-generation sequencing
PRISMA	The Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses
RBC	Red Blood Cells
RSVD	Region Skånes vårddatabaser
SBU	Statens beredning för medicinsk och social utvärdering
SCA	Sickle Cell Anemia (=SCD)
SCD	Sickle Cell Disease

1 Bakgrund

En central princip inom transfusionsmedicinen är att blodprodukter ska vara förenliga med blodmottagare. Kompatibiliteten begränsas av förekomst av blodgruppsantigen, strukturer på den röda blodkroppens yta som varierar i förekomst mellan individer. Om blodmottagaren har antikroppar mot blodgruppsantigen som mottagaren själv saknar kan de transfunderade erythrocyterna förstöras, hemolys, med risk för allvarliga komplikationer. Hemolys kan också leda till att transfusion behöver göras oftare hos de som har ständigt transfusionsbehov. Därför måste man ta hänsyn till antikroppar hos blodmottagaren vid transfusion av erythrocyter och välja blod från blodgivare som saknar motsvarande antigen. Ett välkänt exempel på blodgruppsantigen är de inom ABO-systemet som ger upphov till blodgrupperna A, B, AB och O.

Om blodmottagaren har antikroppar mot flera specificiteter, eller mot antigen som det är ovanligt att man saknar, försvåras möjligheten att hitta kompatibelt blod eftersom det finns färre blodgivare som uppfyller kraven. De blodgivare som finns tillgängliga måste dessutom vara undersökta för förekomst av de aktuella antigenen. Hemolytiska transfusionskomplikationer, som orsakas av transfusion av inkompatibla blodprodukter, är dock ovanligt förekommande i Sverige. I Region Skåne har de få fall som trots allt inträffat de senaste åren nästan uteslutande orsakats av otillräcklig identitetskontroll inför transfusion.

Serologisk fenotypning, där man undersöker förekomst av blodgruppsantigen på cellytan, är den vanligaste och billigaste metoden för blodgruppsbestämning hos patienter som får enstaka blodtransfusioner. En alternativ och nyare metod är genomisk blodgruppering, där man istället undersöker genetiska variationer som ger upphov till blodgruppsantigen på cellytan och därmed predikterar förekomst av sådana. Under 1980-talet inleddes kartläggningen av de gener som kodar för blodgruppsantigen, vilket möjliggjorde användandet av molekylärbiologiska metoder för prediktion av blodgruppsantigen. Metoderna användes i kliniskt bruk initialt endast som komplement när de serologiska metoderna inte kunde användas, till exempel när patienten nyligen transfunderats. De ursprungliga metoderna användes för att bestämma ett eller ett fåtal antigen åt gången varför en omfattande genomisk kartläggning var omständlig. Senare metoder kan utföra flera analyser parallellt varför genomisk blodgruppering blivit ett reellt alternativ till serologisk fenotypning, som i många fall också kan ge mer detaljerad information. Sverige var i mitten av 1990-talet bland de första länderna i världen att börja använda blodgruppsgenetiska metoder i praktisk sjukvård. Danmark blev 2010 det första land som införde nationell RHD-screening för alla RhD-negativa gravida kvinnor. I Sverige och Danmark är verksamheten framför allt koncentrerad till universitetsklinikerna, medan man i andra länder etablerat nationella centra för blodgruppsgenetiska analyser.

För vissa patientkategorier, främst patienter med blodsjukdomar som kräver regelbundna blodtransfusioner, är det aktuellt att proaktivt förhindra bildning av antikroppar för att underlätta blodförsörjning under lång tid framöver. Dessa patienter undersöks avseende en bredare uppsättning blodgruppsantigen och blod väljs sedan så att det matchar blodmottagaren så väl det går, i enlighet med svenska och internationella riktlinjer. I Region Skåne finns ett fyrtiotal patienter som transfunderas regelbundet på grund av kongenital anemi, inkl. thalassemi och sicklecellanemi. Ett problem i sammanhanget är att de flesta patienter med thalassemi och sicklecellanemi har samma etniska ursprung och i allt väsentligt samma fenotyp. Blodgivare i Region Skåne har i allmänhet inte samma ursprung vilket leder till en konkurrenssituation om erythrocyter från dessa givare. Finns inte perfekt matchade erythrocyter tillgängliga måste därför sämre matchning accepteras.

I nuläget sker rutinmässigt serologisk fenotypning av blodgivare, med regionspecifika strategier och av varierande omfattning på blodenheterna i Södra sjukvårdsregionen. Serologisk fenotypning är tidskrävande och dyr om många antigen ska testas och samtliga medicinskt relevanta antigen kan inte påvisas på grund av att reagens för bestämning av sällsynt förekommande blodgruppsantigen inte finns tillgängliga. Dessutom råder det även stor brist på blodenheter från blodgivare som saknar blodgruppsantigen som förekommer i hög frekvens eller i specifika kombinationer.

Klinisk immunologi och transfusionsmedicin i Lund har varit tidiga vid utveckling av metoder för genomisk blodgruppering. Genomisk typning för att skaffa information om blodgivarnas och patienternas blodgrupper kan exempelvis utföras med Microarray-baserade single nucleotide polymorphisms (SNP-array). Dessa metoder är enklare och billigare än helgenomsekvensering, och vanligen analyseras enbart 35–40 kända antigen. Det är denna typ av metod som dominerar i världen idag, så även i Lund och vid några andra universitetssjukvårdslaboratorier i Sverige.

Fördelar med serologiska tester är att de verkligen mäter förekommande antigen. De är väletablerade och billiga om enstaka antigen testas. Nackdelarna är att de är tidskrävande om många antigen skall testas, antigenvarianter kan förorsaka falskt positiva och falskt negativa resultat och att resultaten kan störas av tidigare transfusioner eller av behandlingar med antikroppar. Fördelar med genetisk typning är att generna för många antigen kan testas effektivt och i stor skala. Nackdelen är att de beskriver förekomsten av arvsanlagen och inte av de färdigt uttryckta antigenen på blodkropparnas ytor. Sambandet däremellan är inte alltid fullständigt.

Befintliga strukturer och utrustning är dock inte anpassade för genomisk blodgruppering av blodgivare och/eller patienter i stor skala, då utrustningen är av äldre typ med låg kapacitet. Metoder och instrument med en större kapacitet är på väg in på marknaden, till exempel sådana som är baserade på next-generation sequencing (NGS). De nya metoderna förväntas kunna bestämma de flesta kliniskt relevanta blodgruppsantigen till ett lägre pris och i större skala. Sådana skulle kunna innebära att man

till en låg kostnad kan karakterisera hundratals eller till och med tusentals patienter och blodgivare per vecka. Fördelen med NGS är att förutom den information som erhålles med nuvarande metoder, kan också data fås fram om alla blodgrupper vars bakomliggande genetiska orsak är klarlagd (idag ca 90% av alla våra cirka 380 nu kända blodgruppsantigener).

Faktaruta

Genotyp: En individs exakta genetiska egenskaper.

Fenotyp: Cellens uttryck av genotypen, det vill säga i detta fall antigenet på blodkroppens yta.

Serologisk blodgruppering: Enskilda antigen bestäms med serologisk metod, exempelvis hemagglutinationsmetod.

Genomisk blodgruppering: Multipla antigen bestäms genom att DNA undersöks. Antigen specifika delar av genomet (SNP microarray) eller hela genomet (NGS).

RH: En genotyp

Rh: Fenotyp uttryckt av genotyp RH

2 Rapportens syfte

Utvecklingen av modern teknik har gjort genetisk analys mer tillgänglig. Internationellt blir genomisk blodtypning allt vanligare. Med ökad precision vid blodtypning bör risken för biverkningar kunna minskas, i synnerhet hos patienter med upprepat transfusionsbehov. Genetiska metoder bör också kunna öka chansen att hitta lämpliga donatorer för patienter från minoritetsgrupper med ovanliga blodgrupper.

Dessa teoretiska förutsättningar har legat bakom den kliniska frågeställningen där vetenskaplig evidens söks för att kunna utreda kunskapsläget kring om utökad användning av blodgruppering med genetiska metoder för matchning av blodprodukter är fördelaktigt för patienterna. Den diagnostiska precisionen för genomisk blodgruppering behandlas inte i denna rapport

3 Metoder och material

3.1 Klinisk frågeställning

Är utökad användning av blodgruppering med genetiska metoder bättre för patienterna än nuvarande rutinmetoder för matchning av blodprodukter?

3.1.1 PICO

Tabell 1. Beskrivning av studiens PICO.

PICO	Beskrivning
P	P _{1a} : Alla återkommande blodgivare med blodgrupp O och alla kroniska mottagare oberoende av blodgrupp P _{1b} : Alla återkommande blodgivare med blodgrupp O och alla blodgruppsimmuniserade oberoende av blodgrupp P _{2a} : Alla återkommande blodgivare och alla kroniska mottagare oberoende av blodgrupp P _{2b} : Alla återkommande blodgivare och alla blodgruppsimmuniserade oberoende av blodgrupp P ₃ : Alla återkommande blodgivare och elektiva/icke-akuta blodmottagare
I	Genomisk blodgruppering för utökad/förbättrad matchning
C	Nuvarande rutin
O	O ₁ : Incidens och svårighetsgrad av transfusionsreaktioner O ₂ : Transfusionsfrekvens O ₃ : Väntetid för transfusion O ₄ : Alloimmuniseringsfrekvens O ₅ : Livskvalitet O ₆ : Kostnadseffektivitet O ₇ : Matchning
P=Patients, I=Intervention, C=Comparison, O=Outcome	

Tabell 2. Avgränsningar i PICO.

Komponent	Avgränsning
Studiedesign	Ingen avgränsning
Ålder	Ingen avgränsning

Antal patienter	Ingen avgränsning
Uppföljningstid	Ingen avgränsning
Bortfall	Ingen avgränsning
Publikationsdatum	Ingen avgränsning
Språk	Engelska, svenska, danska och norska

3.1.2 Litteratursökning

Sökstrategierna utformades av informationsspecialister på HTA Syd i samråd med projektets sakkunniggrupp och HTA-handledare. De systematiska litteratursökningarna utfördes i databaserna Medline och Embase (båda via Ovid), Web of science Core Collection och Cochrane Library. Fullständiga sökstrategier finns i Appendix B. Sökningar efter pågående kliniska studier gjordes i databaserna Clinical Trials (U.S. National Library of Medicine) och International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP, WHO). Vidare gjordes sökningar efter HTA-rapporter och annat material på relevanta webbsajter, för detaljer se Appendix B. Kompletterande sökningar gjordes i Google Scholar och i referenslistor till relevanta artiklar. Litteratursökningarna uppdaterades i december 2021 för att fånga upp artiklar som publicerats under projekttiden.

Baserat på granskning av titel och abstrakt gjorde två informationsspecialister (KA och KS), oberoende av varandra, ett första urval av artiklar som uppfyllde PICO:t. Meningsskiljaktigheter löstes genom konsensusförfarande eller hänfördes till expertgruppen.

Sakkunniggruppen relevans- och kvalitetsgranskade de återstående artiklarna i fulltext. Detta gjordes enligt HTA-metodik så som den beskrivs i SBU:s metodbok (2020) och i Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions (Higgins 2019). Excel-formulär som byggts utifrån mallarna i SBU:s metodbok användes som hjälpmedel. Varje bedömning gjordes av minst två av projektets sakkunniga oberoende av varandra. I alla steg av processen löstes meningsskiljaktigheter genom konsensusförfarande. Inkluderade respektive exkluderade artiklar återfinns i Appendix C och D.

3.2 Praxisundersökning

Nulägesbeskrivning av de olika regionernas lokala verksamhet kring matchning och blodgruppering bygger på underlag från verksamheterna och redovisas i avsnitt 5.

3.3 Organisatoriska, ekonomiska och etiska aspekter

Regionala organisatoriska aspekter finns redovisade i avsnitt 6. Det har inte varit möjligt att göra en hälsoekonomisk analys eftersom data saknas för vetenskapligt belagda patientnära utfallsmått.

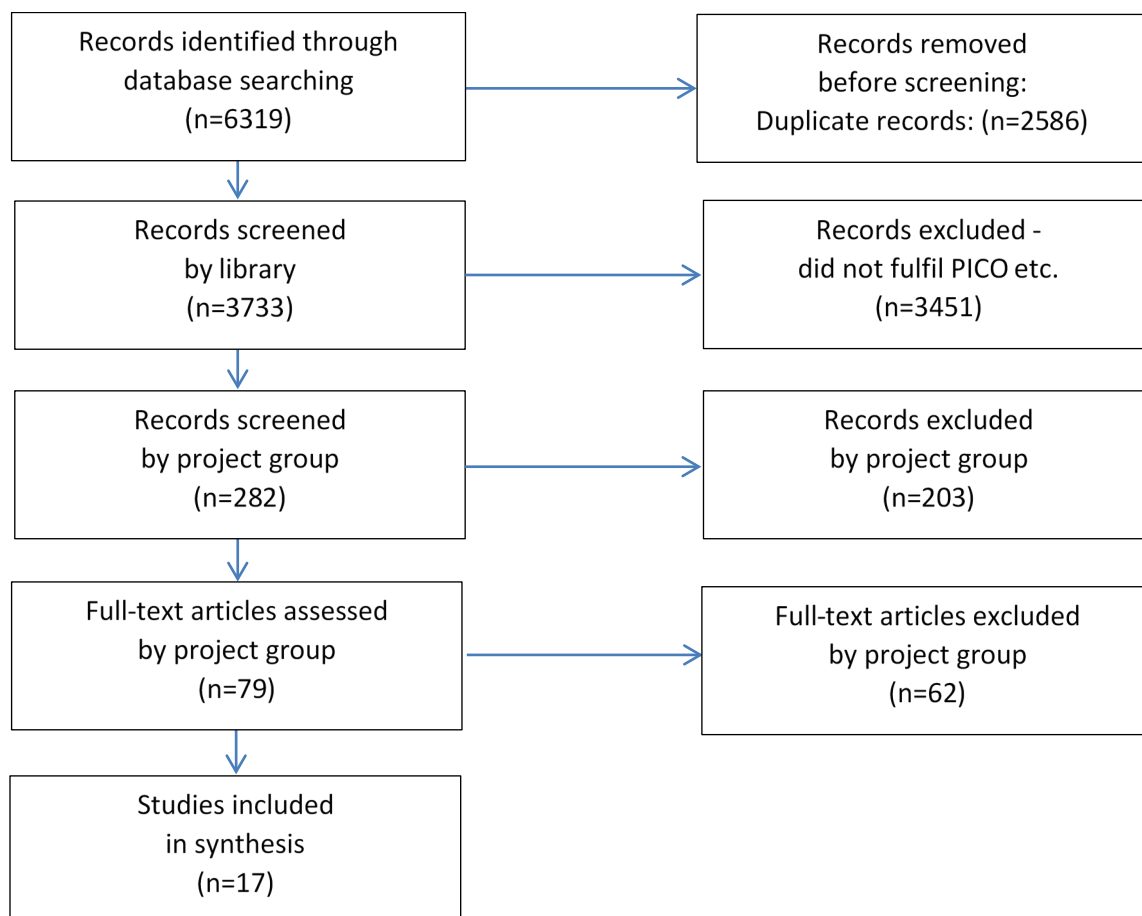
Tänkbara ekonomiska scenarier har beskrivits i avsnitt 7. Etiska aspekter på frågeställningen finns redovisade i avsnitt 8.

4 Samlad bedömning av klinisk evidens

4.1 Litteratursökning och urvalsprocess

De systematiska databassökningarna resulterade i totalt 6319 träffar (Embase 2551, Medline 1994, Web of Science Core Collection 1609 samt Cochrane Library 165), därav 3733 unika träffar. Efter det första urvalet återstod 282 träffar vars abstract granskades av sakkunniggruppen. 79 artiklar gick vidare till fulltextgranskning, av dessa uppfyllde 17 PICO:t och inkluderades i rapporten.

4.1.1 PRISMA-flöde



4.2 Beskrivning av inkluderade artiklar

Litteraturen om genomisk blodgruppering är omfattande och domineras av metodbeskrivningar och observationsstudier. Publikationer med patientnära utfallsmått, som de i föreliggande PICO, är sällsynta. De studier som i denna rapport bedömts relevanta utifrån utfallsmått och som presenteras här är samtliga okontrollerade kohortstudier. Vid kvalitetsgranskning av artiklarna bedömdes samtliga ha hög risk för snedvridning på grund av studiedesignen. Eftersom risken för systematisk snedvridning är hög görs därför här enbart en beskrivning av resultaten och en narrativ analys. Av detta följer att en matematisk sammanvägning av resultaten inte är möjlig och att det inte går att uttala sig om tillförlitligheten av resultaten. Evidensprövning enligt GRADE (Schünemann 2013) är därför inte gjord.

4.2.1 Originalartiklar

Anani 2017

Denna studie är en retrospektiv genomgång av användandet av olika metoder för matchning av blod till patienter med multipelt myelom vid ett universitetssjukhus i USA. Det är ett välkänt problem för dessa patienter att det, när de behandlas med en monoklonal antikropp, uppstår problem vid matchning inför blodtransfusion på grund av korsreaktion med den tillförda antikroppen. Studien jämför kostnaden för olika metoder att lösa detta problem. Thiol-behandling av röda blodkroppar var den billigaste och mest använda metoden, men vid upprepade transfusioner blev kostnaden för matchning med genetisk analys likvärdig. Författarna konkluderar att genotypisk matchning är mer exakt än serologisk och att patienter som behöver upprepade transfusioner har nytta av genetisk blodgruppering.

Chou 2018

Syftet med studien är att bedöma genetisk RH-variation hos 587 afroamerikanska donatorer jämfört med 857 patienter med Sickle Cell Disease (SCD) och utvärdera om profylaktisk genetisk RH-matchning vore genomförbart. Man visar att frekvensen RH-alleler är likartad mellan SCD-patienter och givare. Matchade simuleringar gjordes utgående från faktiskt behov av blod hos SCD-patienterna. Cirka dubbelt så många afroamerikanska donatorer skulle krävas för RH-genotypning jämfört med serologisk matchning. Slutsatsen är att genetisk typning av afroamerikanska givare optimerar matchningen och kan förbättra användandet av afroamerikanskt givarblod. Man presenterar även frekvensen alloantikroppar i populationen.

Da Costa 2013

I denna studie från Brasilien jämfördes resultaten mellan genomisk och serologisk matchning av 110 erytrocytenheter till 35 patienter med SCD. Genomisk undersökning gjordes av ett stort antal

blodgrupper och serologisk av blodgrupperna ABO, Rh och K. Avvikelse mellan genomisk och serologisk matchning fanns hos 21 av de 35 patienterna i olika blodgruppssystem. Vid användning av genomisk blodgruppering ökade tiden mellan transfusioner till 30 dagar jämfört med cirka en vecka med enbart serologisk matchning. Författarna konkluderar att genomisk matchning är överlägsen serologisk.

Dezan 2017

Ännu en brasiliansk kohortstudie från samma institution som DaCosta 2013. Syftet var att standardisera NGS för att säkert identifiera genetiska RH-varianter hos 35 SCD-patienter med serologisk misstanke om Rh-varianter, och utvärdera om detta kan ge ökat stöd vid transfusion. Man jämförde genotyp och serologiska data för dessa patienter, 10 + 25 avvikande RHD- och RHCE-alleler återfanns. Av alla oförklarade antikroppar var 62 % felbedömda serologiskt, varav 73 % var kliniskt relevanta. NGS bedömdes som bättre än serologisk typning, med ökad möjlighet att hitta lämpligt blod och därmed minska risk för hemolys, men detta är hypotetiska resonemang.

Dinardo 2019

Deskriptiv studie från Brasilien, där man beskriver RH-variation i en kohort av 54 SCD patienter med 64 oförklarade Rh-antikroppar, och värderar betydelsen av att använda patientens RH-genotyp som stöd vid transfusion. Man fann att större delen av antikropparna inte kunde klassificeras som auto- eller alloantikroppar vid serologisk testning och att RH-genotypning är användbart för att bedöma vilka patienter som har nytta av att erhålla genotypat blod. Detta kan förklaras av att vissa RH varianter inte då behöver Rh-negativt blod.

Flegel 2015 A

En amerikansk deskriptiv studie där de första 4 årens resultat från en praktisk tillämpning av storskalig genomisk blodgruppering i en blodgivarkohort redovisas. Totalt inkluderades 43 000 blodgivares genotyp i en databas. De genetiska screeningresultaten konfirmerades vid behov med fenotypning. Man hittade 463 diskrepanser vid genetisk testning, varav lika stora andelar var serologiska och genotypiska. Under de tre första åren behövdes endast 34 erytrocytenheter köpas in till blodcentralen, som försörjer en befolkning på 3,78 miljoner med blodprodukter. Man drar slutsatsen att genetiskt typade blodgivare ger pålitlig tillgång till blod.

Flegel 2015 B

Rapport från verksamhet baserad på samma databas som ovan (Flegel 2015A). 99,8% av beställningarna av antigennegativa erytrocytenheter kunde tillgodoses, varav 94,1% med genomisk matchning och 5,9% med serologisk. Man konkluderar att tillgång till genetiska data förenklar försörjningen av antigennegativa erytrocytenheter.

Gleadall 2020

Multicenterstudie från Storbritannien och Nederländerna som deskriptivt presenterar en metod för genomisk blodgruppering som samtidigt typar för blodgrupps- och HPA-antigen samt HLA-alleler. Studien validerar metoden och konkluderar att den är kostnadseffektiv och kan typta alla kliniskt relevanta blodgruppsantigen. Man finner >99% överensstämmelse med tidigare typningsresultat för såväl blodgruppsantigen som HPA och HLA. Studien ökade det totala antalet tillgängliga typningsresultat 10 gånger, och man finner 2–6 gånger fler givare till immuniserade patienter med genetisk testning. Författarna är anställda av det företag som producerar det kit som använts.

Jungbauer 2011

Österrikisk icke kontrollerad kohortstudie där man undersöker en genomisk metod och jämför med serologiska resultat. 6 000 donatorer screenades med metoden för att identifiera givare som saknar HFA (high frequency antigens). Man identifierade 57 nya HFA-negativa givare och databasen för blodgruppering kunde utökas med 210 000 resultat. Kostnadskalkyl beräknad på att typta 5 500 donatorer per år inklusive personalkostnader, instrument (dvs pipetter, PCR- och elektrofores-apparatur etc), kostnader för testen (exempelvis reagens). Beräkningen baseras enbart på de 20 antigen för vilka serologisk testning är tillgänglig, vilket försvårar själva jämförandet eftersom genotypningen innefattar 35 olika antigen. Studien visar på en kostnad vid dessa förhållanden för genetisk metod/serologi: 15 EUR/35 EUR per givare. Kostnaden bedöms dock variera beroende på infrastruktur, overheadkostnader och hands-on tid.

Perreault 2009

En studie från Kanada där man analyserat ”cost-benefit” för att etablera en databas med genomiskt typade blodgivare för att kunna matcha blod till alloimmuniserade patienter. Studien visade att enbart analys av frekventa blodgivare, >3 blodgivning/år, var kostnadseffektiv. Vidare uppnåddes kostnadsneutralitet för att skapa databasen efter fyra år, det femte året innebar besparingar på grund av minskad kostnad för serologiska analyser.

Putzulu 2017

I denna studie, från ett universitetssjukhus i Rom, har man undersökt utveckling av alloantikroppar hos tio patienter med thalassemi och SCD. 1 220 blodgivare blodgrupperades extensivt med genomisk metod och under tre år gavs i medeltal 33,5 enheter genomiskt matchade RBC-enheter till de tio patienterna. Fem av dessa hade allo- och en hade autoantikroppar sedan tidigare. Ingen av patienterna utvecklade nya alloantikroppar med genomiskt matchat blod.

Ribeiro 2009

Ytterligare en deskriptiv studie från São Paulo i Brasilien där man matchat blod från 948 blodgivare till 144 patienter med SCD som tidigare erhållit multipla transfusioner. Med en genomisk metod undersöktes elva blodgruppssystem varefter man kunde identifiera matchande blodgivare till 134 av de 144 patienterna. Transfusionsfrekvensen kunde, efter identifiering av matchande blodgivare, minskas från cirka var sjunde dag till 30–45 dagar.

Van Buren 2020

En deskriptiv okontrollerad amerikansk studie där man presenterar ett program för kroniskt transfusionskrävande patienter. Man genotypade 50 patienter med SCD/Thalassemi för att bestämma blodgruppsantigen, därefter gjordes begränsad respektive utökad antigenmatchning inför transfusion. Nio patienter hade antikroppar före studiestart, två utvecklade nya antikroppar. Det beräknas att cirka \$500 kan sparas för varje komplex serologisk utredning av alloantikroppar när patientens genotyp är känd sedan tidigare. Slutsatsen är att man åstadkommer en förbättrad transfusionshantering om man inkorporerar genomisk blodgruppering i vården av patientgruppen.

Yee 2017

Amerikansk studie från ett barnsjukhus. > 2000 erytrocytenheter transfunderades till 90 barn med SCD enligt rutin med begränsad serologisk matchning. Genomisk blodgruppering gjordes på alla barn och jämfördes med serologiska resultat. Barnen delades upp i två grupper. Grupp 1 fick serologiskt matchat blod och grupp 2, som redan hade antikroppar, fick utökad serologisk matchning. Incidensen av nytillkomna alloantikroppar var 0,7/100 i grupp 2 och 0,07/100 i grupp 1. Studien konkluderar att det är bra för alloimmuniserade barn att få mer stringent antigenmatchat blod.

Modellsimuleringar

Klapper 2010

Denna multicenterstudie från USA har undersökt det hypotetiska resultatet av matchning av blod till alloimmuniserade patienter med hjälp av en automatiserad genomisk metod, xHEA. Man utgick från faktiska blodbeställningar. Studien visar att matchningen blev hög, över 95% vid matchning med ABO, D och antigennegativa för kända alloantikroppar, och över 90% med tillägg av C, c, E, e och K. Vissa av författarna är anställda av test-tillverkaren.

Muniz 2021

I denna studie från Brasilien gjordes en hypotetisk matchning av 153 kvinnor med SCD och 307 blodgivare av afrikansk härkomst. Utfallet av tre olika protokoll för matchning undersöktes: utökad fenotypning av C, E, K, genotypning samt genotypning endast för de kvinnor som var alloimmuniserade. Man fann att utökad fenotypning gjorde det möjligt att hitta kompatibelt blod vid 92,4% av transfusionerna, motsvarande siffra för genotypning var 88,7%. Genotypning av

undergruppen alloimmuniserade kvinnor, medförde att matchning kunde ske i 99%. Författarna konkluderar att utökad matchning kan användas för att minska alloimmunisering. Dock fann man att tillgång av matchande blod kan vara problematisk för olika Rh-varianter.

Wilkinson 2012

Deskriptiv okontrollerad amerikansk studie som undersöker om molekylär testning av blod från donatorpool med majoriteten kaukasiskt ursprung kan öka möjligheten att hitta antigen-matchat blod till SCD-patienter. Blod från SCD-patienter typades molekylärt och genom olika algoritmer baserat på patienternas genotyp inventerades antalet tillgängliga matchade blodprodukter. Man fann 96,2 enheter blod per patient på nivån ”basic” match och 16,3 enheter per patient för hög nivå av matchning. 35 vs 14 nya antigen hittades när man jämförde genomisk och serologisk matchning. Studien begränsas av att patienterna aldrig fick blodet, det är en mer teoribaserad ”feasibility” studie.

4.3 Resultat från inkluderade artiklar

4.3.1 Utfallsmått O1: Transfusionsreaktioner

Inga studier har identifierats som studerat utfallsmåttet.

4.3.2 Utfallsmått O2: Transfusionsfrekvens

Två artiklar, da Costa 2013 och Ribeiro 2009, har studerat detta utfallsmått. Artiklarna kommer från samma institution i São Paulo, Brasilien och gäller SCD-patienter. Båda artiklarna redovisar en kraftigt minskad transfusionsfrekvens, från en transfusion per 7 dagar till en per 30 respektive 30–45 dagar. Spridningsmått eller statistisk beräkning anges ej.

4.3.3 Utfallsmått O3: Väntetid

Inga studier har identifierats som studerat utfallsmåttet.

4.3.4 Utfallsmått O4: Alloimmuniseringsfrekvens

Tre studier har bedömts som relevanta. Två av dem, Putzulu 2017 och van Buren 2020, har i små populationer av patienter med SCD och thalassemi undersökt utvecklandet av alloantikroppar efter att man införde genomisk blodgruppering. 0/10 respektive 2/50 patienter utvecklade antikroppar. Yee 2017 fann i en grupp av 90 barn med SCD att incidensen nya antikroppar var högre hos de barn som redan hade alloantikroppar.

4.3.5 Utfallsmått O5: Livskvalitet

Inga studier har identifierats som studerat utfallsmåttet.

4.3.6 Utfallsmått O6: Kostnadseffektivitet

Inga studier har identifierats som studerat utfallsmåttet.

4.3.7 Utfallsmått O7: Matchning

Detta utfallsmått är det mest studerade, 11 artiklar har på olika sätt redovisat matchningsresultat. Tre studier är modellsimuleringar, Klapper 2010, Muniz 2021 och Wilkinson 2012, det vill säga att man utifrån genetisk testning av givare och mottagare har beräknat en matchning men blod har inte givits. Tre publikationer, Flegel 2015 A, Flegel 2015 B, Jungbauer 2012, varav de två första från samma material, beskriver användandet av databaser med genomiskt blodgrupperade blodgivare. Övriga, Da Costa 2012, Ribeiro 2009, Gleadall 2020, Dinardo 2019 samt Chou 2018, har mer eller mindre uttalat gjort jämförelser med tidigare serologiskt material. I samtliga studier finner man att genomisk blodgruppering ger utökad information och möjliggör en mer exakt matchning.

4.4 Sammanställning av kunskapsläget

Sammanfattningsvis har utredningen av kunskapsläget gällande frågan om utökad användning av blodgruppering med genetiska metoder är bättre än nuvarande rutinmetoder för matchning av blodprodukter, inte kunnat påvisa studier av tillräckligt hög kvalitet för att kunna besvara frågeställningen. Föreliggande rapport kan inte identifiera studier som visar på tydliga, kvantifierade effekter för de studerade utfallsmåtten utan hög risk för snedvridning. De redovisade studierna visar dock samstämmigt på positiva effekter av införande av genomisk blodgruppering avseende transfusionsfrekvens, alloimmuneringsfrekvens och matchning. Inga negativa effekter finns rapporterade i de inkluderade studierna. Det finns dessutom ett stort antal studier som närmast är att betrakta som fallbeskrivningar och inte bedömts relevanta för denna rapport, men som också rapporterar positiva effekter. Den sammantagna mängden av olika typer av studier kan inte bortses ifrån, sannolikt finns positiva effekter även om de inte går att precisera närmare. Det går inte heller att uttala sig om tillförlitligheten i resultaten.

4.5 Riktlinjer och rekommendationer

Enligt nationella riktlinjer från Swedish Blood Alliance¹ kan genomisk typning ersätta fenotypning i olika situationer. Genomisk typning kan vara till nytta när antigen-negativt blod till patienter med flera antikroppar krävs. Genomisk typning är också indicerat när serologisk typning av blodgivare och patienter ger oklara resultat med misstanke om svaga antigen eller varianter (inom *ABO*, *RHD*, *RHCE*, *JK*, *FY*) eller då reagens för serologisk typning saknas.

5 Praxisundersökning

Frågeställningen i detta projekt kom från ordförande i regionala programområdet (RPO). Samtliga regioner inom Södra sjukvårdsregionen erbjöds att medverka i projektet. Skåne, Halland och Kronoberg valde att delta.

Skåne

I Region Skåne fenotypas alla blodgivare för Rh-antigen C, c, E och e samt för antigenet K. 2020 hade Region Skåne 24 986 aktiva blodgivare. Ett antal blodgivare fenotypas för flera antigen, främst Jk^a/Jk^b, Fy^a/Fy^b och S/s, men även för andra antigen. Sedan ett antal år tillbaka har blodgruppsgenotypning utförts i klinisk praxis när behov funnits med SNP microarray. För närvarande används framför allt en Luminexbaserad metod (IDCORE XT från företaget Grifols) varmed 37 olika blodgruppsantigener inom tio blodgruppsssystem kan predikteras. I dagsläget finns inget systematiskt urval av vilka blodgivare som fenotypas eller någon uppföljning av hur stor andel som är fenotypade. Ett antal blodgivare screenas också genomiskt varje vecka för ett antal högfrekvensantigen (som få individer saknar) där det är svårt att hitta antigennegativa blodgivare. Patienter fenotypas endast vid fynd av blodgruppsantikroppar eller om det föreligger ett förväntat kroniskt transfusionsbehov.

Kronoberg

I Region Kronoberg finns cirka 4 000 aktiva blodgivare (aktiv blodgivare definieras som givare som gett blod det senaste året). Under 2020 godkändes 921 personer för blodgivning. Alla blodgivare fenotypas serologiskt med avseende på C, c, (Cw, om O+) E, e och blodgruppsantigenet K. Man utgår från ett schema för varje specifik blodgrupp och utifrån detta fenotypas även Fya, Jka, Kpa, M och S i olika omfattning beroende på blodgrupp. Kompletterande undersökningar görs därefter med antigenbestämning avseende k för alla med fenotyp K+.

¹ <https://transfusion.se/immunhematologi/> (Sektion 20. Genomisk typning)

För specifika blodgrupper med specifika fenotyper kompletteras även antigenbestämning avseende Fyb, Jkb, Kpb och s. Vid behov, utförs antigenbestämning på N, P1, Lea, Leb och Lua. I de fall där fenotypen är Lua+, utförs kompletterande antigenbestämning avseende Lub.

Patienter fenotypas för relevanta blodgruppsantigen vid fynd av blodgruppsantikroppar. Även patienter som behandlas med Daratumumab, patienter med transfusionskrävande thalassemier samt patienter med sicklecellanemi fenotypas regelmässigt. De två sistnämnda patientkategorierna är mycket sällsynta i Kronoberg.

Halland

För att undvika pandemieffekter redovisas siffror från 2019. I Halland utfördes då 12 345 blodgivning av 6 377 blodgivare, varav 276 blodgivare var förstagångsgivare. Frånsett att blodgivarna har blodgrupperats på ABO och RhD positiv eller negativ, så har alla blodgivare i Halland fenotypats på C, c, E, e, K, Fya, Fyb, Jka och Jkb. År 2019 utfördes 8262 akuta och icke akuta blodgrupperingar för ABO och RhD på prov från patienter.

I Halland har blodcentralen följande rekommendationer angående fenotypning av patienter: Anges frågeställningen ”**Fenotypning**” på remissen fenotypas för Rh- och Kell-antigenen C, E, c, e och K. Denna fenotypning räcker för de flesta patienter som förväntas behöva många blodtransfusioner. För patienter med till exempel sicklecellanemi, thalassemi eller sfärocytos, som beräknas ha ett livslångt transfusionsbehov, anges frågeställningen ”**Utökad fenotypning**”. Utöver Rh och Kell fenotypas då även för antigen tillhörande blodgruppssystemen Duffy och Kidd (C, E, c, e, K, Fya, Fyb, Jka och Jkb). De flesta fenotypsanalyser på patienter utförs inte för att de har beställts utan i samband med antikropsutredningar av patienter. Då utförs de fenotypningar som behövs för utredningen.

6 Organisatoriska aspekter

Nuläget skiljer sig åt mellan de olika regionerna inom Södra sjukvårdsregionen. Dessutom finns det olika scenarier för ett eventuellt införande. Därför gör vi en belysning av de tre olika scenarierna.

- Nuläge
- Centraliserat införande
- Decentraliserat införande

6.1 Nuläge

I Halland och Kronoberg har samtliga blodgivare fenotypats på de antigen som man oftast bildar antikroppar mot. I Skåne fenotypas blodgivarkåren för vissa antigen systematiskt och för övriga antigen vid behov (se avsnitt 5). I Region Skåne finns också sedan 2001 det Nordiska referenslaboratoriet för genomisk blodgruppstypning dit kliniker i övriga Sverige och i praktiken referenslaboratorier från alla delar av världen kan skicka prover för att klarlägga patienters och blodgivares blodgrupper. Genomisk analys används också på alla testblodkroppsgivare, det vill säga då blodgivarens celler används för att identifiera andra patienters antikroppar mot blodgrupper. Dessa celler används inför transfusion i både Skåne, Kronoberg, Halland och Blekinge. Dessa regioner skickar också prover från alla RhD-negativa gravida kvinnor för antenatal bestämning av fostrets RhD-blodgrupp i Lund.

6.2 Centraliserat införande

Detta innebär att införande av genomisk blodgruppsanalys oberoende av metodval utförs i huvudsak på universitetssjukhus och att samtliga analyser centraliseras dit. Förutom de metoder som används idag (SNP microarray) skulle till exempel NGS-baserad analys (helgenomsekvensering) kunna bli aktuell. Medan nuvarande metoder är CE-märkta och därmed godkända för blodgruppsdiagnostisk användning inom EU, så finns ännu inget sådant godkännande för NGS-baserad blodgruppstypning, varför detta ännu inte är aktuellt för breddinförande.

Den detaljerade extra information som erhålls vid NGS är främst av intresse för vissa patienter i behov av sällsynt blod. Sådana fall hanteras oftast vid universitetssjukhusen eller på referenslaboratorierna i Lund eller, i nästa steg (om det ej går att lösa lokalt), vid International Blood Group Reference Laboratory i Bristol, Storbritannien. Dessutom är sekvensering i dagsläget dyrare än nuvarande metoder, men ger naturligtvis enormt mycket mer information. För att hålla nere kostnaden vid en utökad användning av sekvensering torde en fortsatt centralisering av analyserna eftersträvas. Då skulle prov från blodgivare och patienter skickas till ett eller några få större laboratorier i stället för att analyseras i respektive region.

Den informationsmängd som erhålls vid sekvensering är inte möjlig att hantera manuellt, den kräver en fungerande elektronisk överföring av data mellan regionerna. I dagsläget finns ingen sådan möjlighet. I Halland och Kronoberg erhålls analys svar från Skåne per post och resultaten måste därefter läggas in manuellt i det egna laboratoriedatasystemet. Även om enbart en mindre del av den information som erhålls vid sekvensering skulle överföras mellan regionerna skulle en centralisering av analyser innebära en fördröjning av analysprocessen utanför det centrala laboratoriet. Dessutom äventyrar alla manuella rutiner patientsäkerheten.

Om elektronisk överföring av resultat infördes skulle ett centraliserat införande ändå, på grund av transporter, leda till en längre väntan på svar för prov från Halland och Kronoberg. Dock kan eventuellt de större volymerna göra att analyserna kan göras tätare vid centraliserat jämfört med decentraliserat införande och att man därvid kan spara tid. En eventuell fördröjning på grund av transporter skulle kunna vara acceptabel vid genotypning av blodgivare, då analysen bara behöver utföras en gång. I nuläget fenotypas patienter som har bildat antikroppar som en del av utredningen av dessa. När patienter behöver blod finns sällan den långa framförhållning som skulle behövas för en centraliserad genotypning, utan laboratorerna i Halland och Kronoberg skulle behöva fortsätta med fenotypning vid antikropsutredning. En centraliserad genotypning av patienter skulle kunna vara av intresse och praktiskt möjlig när patienten får i förväg planerade transfusioner, till exempel vid ett kontinuerligt transfusionsbehov där man vill förebygga bildandet av antikroppar. Detta gäller också gravida kvinnor då graviditetens längd ofta tillåter att man under längre tid kommer fram till ett resultat som ska leda fram till optimerad handläggning av en eventuell riskgraviditet och även ska leda till rekommendation av blod inför förlossningen, både för kvinnan och fostret/den nyfödda.

6.3 Decentraliserat införande

Detta skulle innebära ett införande i samtliga regioner, där analyserna utförs med enklare metoder, även utanför universitetskliniken.

Genomisk blodtypning utförd med Microarray-baserade single nucleotide polymorphisms (SNP-array) kan generera mer information än vad som erhålls via den serologiska fenotypning som utförs i Halland och Kronoberg, men genererar inte det överskott på information som beskrivits ovan för helgenomsekvensering.

Om genotypning av blodgivare och patienter ska utföras utan de logistiska nackdelar som beskrivits för det centraliserade införandet kan SNP-array vara ett alternativ, åtminstone utanför universitetskliniker men kanske även där och i så fall för fler analyser än idag. Även på universitetskliniker borde dessa analyser räcka för det stora flertalet av blodgivare och patienter. Däremot kan ytterligare information behövas i en del utredningar. Patientsäkerhet, kostnad och hur snabbt analys svar erhålls avgör troligen vilken metod som är lämpligast. I Halland och Kronoberg får denna jämförelse göras mot befintliga rutiner med fenotypning.

7 Ekonomiska aspekter

7.1 Metod och material

Genomisk blodgruppering utöver ABO och RhD med metoden ID CORE XT kostar enligt Region Skånes prislista ungefär lika mycket som om fyra av de vanliga serologiska testerna genomförs – 1 340 kronor jämfört med 1 331 kronor om alla fyra test görs. En genomgång av Region Skånes användning av olika tester under 2019 visade att sammanlagt knappt 6 200 tester gjordes på omkring 4 600 blodgivare. År 2019 var det ungefär 1% av blodgivarna (n=54) som genomgick genomisk blodgruppering. Figur 1 visar fördelningen av antalet personer om denna andel ökade 20%, 40%, 60%, 80% eller 100% parallellt med en minskad användning av vanlig serologisk testning. Beräkningen är en enkel kalkyl som antar att de som fortsätter genomgå fenotypning med serologiska test har samma fördelning av enbart testet CcEeK eller en kombination med något av de övriga tre vanliga testen (Fya Fyb, Jka Jkb, samt Ss) som nuläget av dessa test. Det är dock färre som gör dessa test eftersom kalkylen antar att de som genomgår genomisk blodgruppering inte behöver göra ytterligare tester. Medan data visade mer än ett fenotypstest med CcEeK per person (omkring 5000 test) år 2019 så gjordes betydligt färre av de övriga typerna (5-10% av blodgivarna).

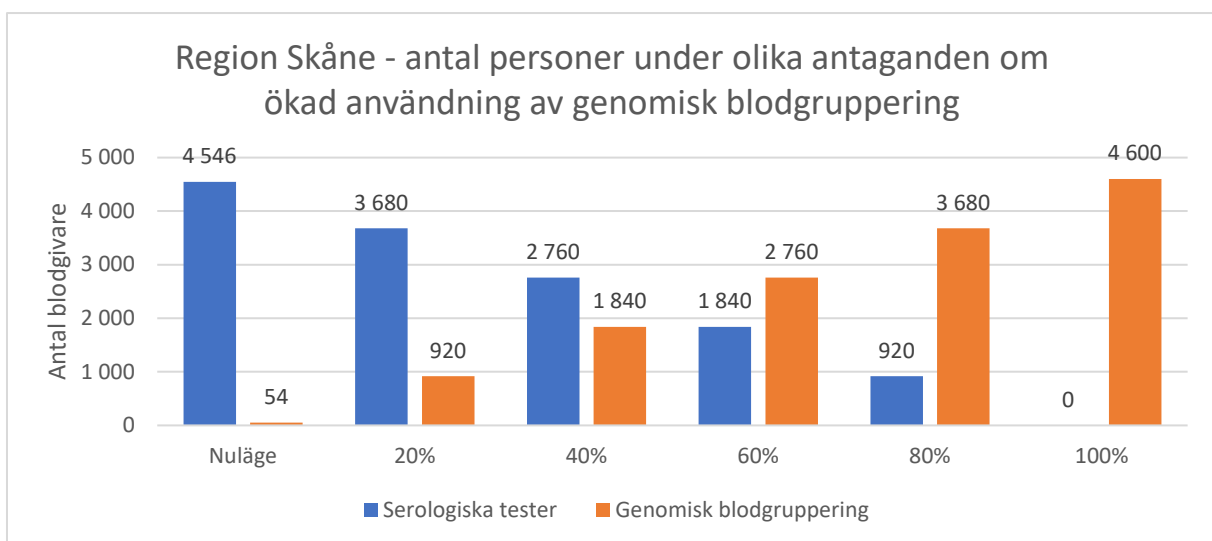
I huvudanalysen bygger beräkningarna på nuvarande kostnad per genomisk blodgruppering i Region Skåne (1 340 kronor per genomfört test). Denna kostnad är ett schablonpris beräknat utifrån nuvarande användning och kostnader för insatsfaktorer. En förändrad rutin med generell genomisk blodgruppering och därmed fler test per år kan innebära effektivare användning av utrustning och därför lägre styckkostnader. En känslighetsanalys prövade därför hur en lägre styckkostnad för genomisk blodgruppering skulle påverka de beräknade totalkostnaderna vid utökad användning. Känslighetsanalysen använde en beräknad styckkostnad som publicerades 2020 i en artikel från The Blood transfusion Genomics Consortium², en samverkansorganisation för blodcentraler, forskningsinstitutioner och företag som skapats för att driva utveckling och användning av nya metoder för genomisk blodgruppering (Gleadall 2020). Artikelns angav en styckkostnad inklusive utrustning, arbetskostnad samt analys till 40 US dollar och därför använde känslighetsanalysen en antagen styckkostnad på 370 kronor³ för genomisk blodgruppering vid omfattande volymer. Känslighetsanalysen utgick från att denna styckkostnad var aktuell om minst hälften av alla blodgivare gjorde genomisk blodgruppering istället för serologisk testning och resultat visas för att det skulle vara 60%, 80% respektive 100% av alla. Vid lägre andelar behöll känslighetsanalysen nuvarande prissättning.

² <https://www.bgc.io/about>

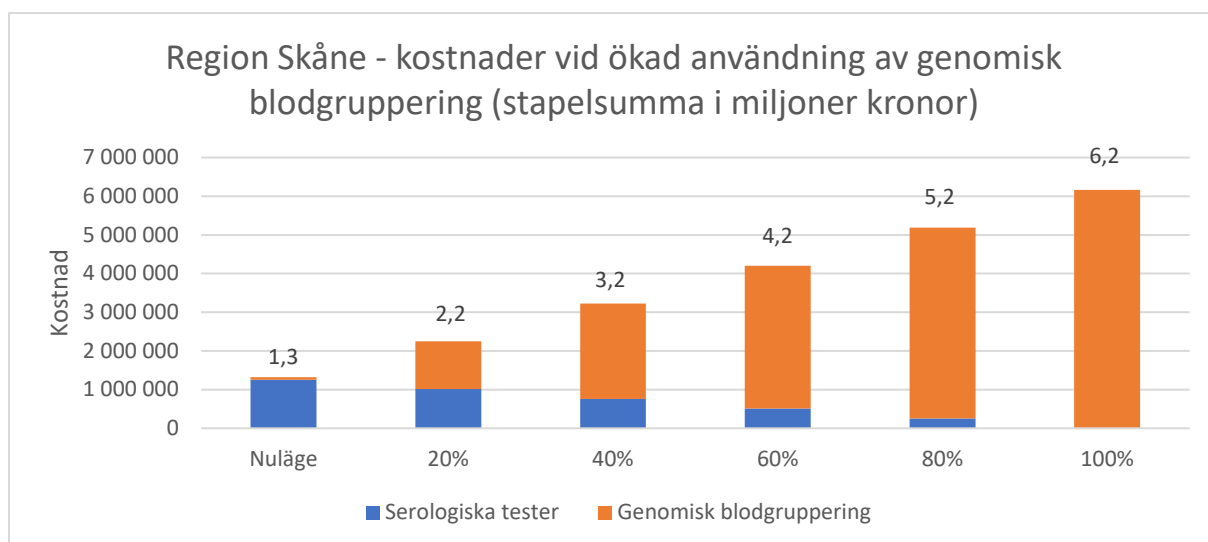
³ Genomsnittlig växelkurs 2020: USD 1 = SEK 9,2037, <https://www.riksbank.se/sv/statistik/sok-rantor-valutakurser/arsgenomsnitt-valutakurser/>

7.2 Resultat

Figur 1 visar en låg andel genomiska blodgrupperingar år 2019 (1%) och hur många fler som skulle göras i fem alternativa scenarier där andelen successivt ökar till 100%. Figur 2 visar hur en sådan omfördelning av testmetoder skulle påverka totalkostnaden för att testa blodgivare i Region Skåne. Totalkostnaden skulle öka från omkring 1,2 miljoner kronor till 6,2 miljoner kronor med nu gällande priser för fenotypning. Den stora ökningen i kostnader beror på att de allra flesta blodgivare i nuläget endast fenotypas med CcEeK som kostar 165 kronor per test medan genomisk blodgruppering med ID CORE XT kostar 1340 kronor per person i nuläget.



Figur 1 Fördelning av antal personer som fenotypas med serologiska tester respektive genomisk blodgruppering. Nuläge utifrån 2019 års uppgifter om antal blodgivare i Region Skåne som är aktuella för blodgruppering. Fem alternativa scenarier där andelen som fenotypas med serologiska tester minskar och genomisk blodgruppering ökar.



Figur 2 Kostnader för fenotypning av blodgivare i nuläget enligt 2019 års antal personer och 2021 års priser för serologiska test och genomisk blodgruppering. Totala kostnader i miljoner kronor ovanpå staplarna.

Tabell 3 redovisar samma data men omräknat till en population med 1 000 blodgivare som testas på samma sätt som Region Skåne gjorde 2019 och med kostnadsberäkningar i gällande priser 2021 i Region Skåne samt en känslighetsanalys med lägre pris per test. Om samtliga blodgivare fenotypas med genomisk blodgruppering skulle kostnaderna öka från omkring 290 000 kronor per 1 000 blodgivare till drygt 1,3 miljoner kronor. Det motsvarar en nästan femfaldig kostnadsökning.

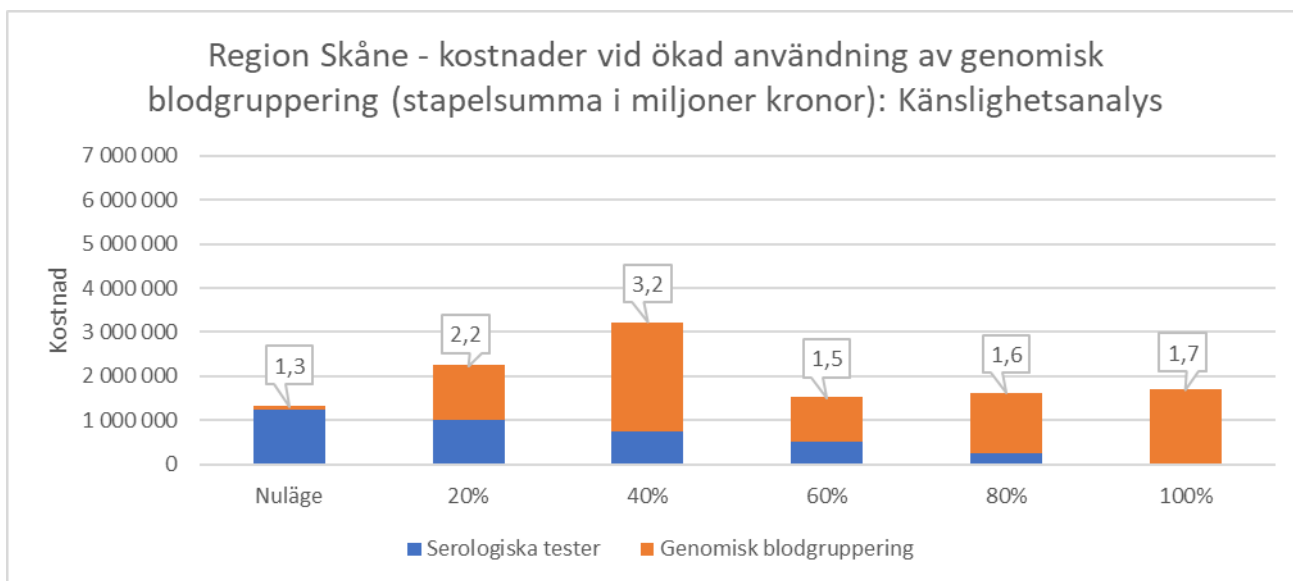
Merkostnaden vid ökad användning av genomisk blodgruppering behöver vägas mot patientnyttan av att det finns en bredare information om fenotyper vid användning av blodprodukter från fler blodgivare och möjlig underlättad hantering med lägre behov av akut fenotypning, men också ta hänsyn till om en allmän användning av genomisk blodgruppering av blodproduktioner kan påverka blodgivares uppfattning och vilja att ge blod.

Tabell 3 Beräkning av kostnader och fördelning av antal personer som gör nulägets serologiska tester för fenotypning och fem scenarier för ökad användning av genomisk blodgruppering. Kostnader per typ av tester samt totala kostnader för en population med 1 000 blodgivare som testas för fenotyper enligt praxisdata från Region Skåne 2019 samt känslighetsanalys med lägre styckkostnad för genomisk blodgruppering.

Scenarier för användning av genomisk blodgruppering	Serologiska tester		Genomisk blodgruppering		Totala kostnader, kronor
	Antal personer	Kostnader, kronor	Antal personer	Kostnader, kronor	
Pris per test 1 340 kronor					
Nuläge	988	272 207	12	15 730	287 937
20%	800	220 352	200	268 000	488 352
40%	600	165 264	400	536 000	701 264
60%	400	110 176	600	804 000	914 176
80%	200	55 088	800	1 072 000	1 127 088
100%	0	0	1 000	1 340 000	1 340 000
Känslighetsanalys – pris per test 370 kronor					
Nuläge	988	272 207	12	15 730	287 937
20%	800	220 352	200	268 000	488 352
40%	600	165 264	400	536 000	701 264
60%	400	110 176	600	222 000	332 176
80%	200	55 088	800	296 000	351 088
100%	0	0	1 000	370 000	370 000

En betydande sänkning i styckkostnaden från 1 340 kronor till 370 kronor per genomisk blodgruppering skulle innebära lägre kostnadsökningar såsom resultaten för känslighetsanalysen i Tabell 3 visar.

Figur 3 (nästa sida) visar resultaten för Region Skåne utifrån att en lägre styckkostnad skulle bli aktuell om genomisk blodgruppering görs på minst hälften av alla blodgivare (det vill säga vid scenarierna 60%, 80% och 100%). Totalkostnaden för Region Skåne skulle öka från nulägets 1,3 miljoner kronor till 1,7 miljoner kronor vid en total övergång från riktad serologisk testning till genomisk blodgruppering och att denna genomfördes på alla blodgivare. En sådan övergång skulle bli kostnadsneutral vid en styckkostnad på 287 kronor för ID CORE XT eller motsvarande test, det vill säga ett pris över det vanligaste testet idag.



Figur 3 Känslighetsanalys med en lägre styckkostnad per genomisk blodgruppering (370 kronor i stället för 1340 kronor) vid större volymer (fler än hälften av alla blodgivare).

8 Etiska aspekter

Sjukvården ska leva upp till principerna ”göra gott” och ”inte skada”. Individens integritet ska beaktas, och vid förändringar inom vården ska avvägningar göras så att inte rutiner och åtgärder mer högre prioritet trängs undan. I Hälso- och sjukvårdslagen (HSL 2017:30) uttrycks det bland annat enligt följande:

- ”Målet med hälso- och sjukvården är en god hälsa och en vård på lika villkor för hela befolkningen.”
- ”Vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet. Den som har det största behovet av hälso- och sjukvård ska ges företräde till vården.”
- ”Hälso- och sjukvården ska arbeta för att förebygga ohälsa.”
- ”Innan en ny diagnos- eller behandlingsmetod som kan ha betydelse för människovärde och integritet börjar tillämpas, ska vårdgivaren se till att metoden har bedömts från individ- och samhällsetiska aspekter.”

Att blodgivarkåren är fenotypad eller genotypad underlättar matchning av blod. Detta bör dock vägas mot de etiska risker som är förenade med införande av genomisk blodgruppering.

Helgenomsekvensering är den metod som ger mest information om blodgivarens eller patientens blodgruppsantigen. Om denna metod skulle användas genomgående för blodgivare och patienter skulle mycket information skapas. Enligt lagen om blodsäkerhet ska blodverksamheter föra register bland annat över resultatet av gjorda kontroller av blodgivarens blod. Dessa uppgifter ska gallras 30 år

efter införandet. Om helgenomsekvensering införs måste blodverksamheterna ta ställning till vilken information som ska sparas, och om sådan information som inte behövs för den aktuella situationen också ska sparas. Om inte, måste lösningar utarbetas för att sälla bort icke nödvändig information.

Det skulle kunna vara integritetskränkande om sjukvården sparade omfattande genetisk information om personer. Informationen behöver dessutom lagras på ett säkert sätt, så att den inte kommer i orätta händer. Även vid säker lagring skulle informationen kunna efterfrågas av till exempel försäkringsbolag, vilket skulle kunna försvåra för en del blodgivare och patienter att skaffa försäkring. Vetskap om att omfattande genetisk information om blodgivare lagras skulle kunna avskräcka personer från blodgivning.

I nuläget är rutinerna för blodgruppstypning olika i de olika regionerna vilket kan påverka principen om jämlik vård. Av ovanstående genomlysning av organisationen framkommer att ett centraliserat införande skulle leda till att sjukvården inte blir på lika villkor i de olika regionerna. Ett centraliserat införande i Södra sjukvårdsregionen medför etiska risker om elektronisk överföring av svar mellan universitetssjukhus och regionernas blodcentraler inte finns. Detta då man riskerar att göra skada på grund av risk för överföringsfel vid manuell inmatning av analys svar i den lokala databasen. Gällande undanträngningseffekter vid införande av genomisk blodgruppering är det främst ekonomiska aspekter som kan beaktas. I nuläget vet vi inte om matchningen av blod till patienten blir dyrare eller billigare då genetiska analyser utvecklas snabbt och prisbilden förväntas bli allt lägre efter hand Detta försvårar en kostnadsberäkning. Varje enskild analys brukar bli billigare om produktionen skalas upp, men analyser som görs i onödan eller med högre kvalitet än vad som efterfrågas kan leda till kostnadsökningar. Vid centralisering tillkommer även kostnader för hantering, transport och administration. Eventuella undanträngningseffekter är därför svårförutsägbara.

9 Identifierade kunskapsluckor

Det finns betydande kunskapsluckor för aktuellt PICO. Det saknas kontrollerade studier med patientnära effektmått för att kunna besvara frågeställningen utifrån ett kliniskt evidensbaserat perspektiv. Det behövs också fler studier som inkluderar mått på patientnytta som möjliggör beräkning av effekt på livskvalitet till hälsoekonomiska bedömningar av kostnadseffektivitet.

FoU-projekt där patientnära effektmått studeras vid genomisk blodgruppering skulle med fördel bidra till att minska kunskapsluckorna inom området.

10 Diskussion

Blodgruppering med genomiska metoder används idag i liten utsträckning vid problem med antikropps bildning eller vid förekomst av ovanliga blodgrupper. Nya mer moderna metoder möjliggör genomisk testning för en bredare patientpopulation. De olika varianterna av P i PICO i denna rapport avspeglar olika tänkbara sätt att införa genomisk blodgruppering i större skala. Möjligheter vid ett begränsat införande skulle kunna vara att införa genotypning av alla återkommande givare av blodgrupp O och immuniserade eller kroniska mottagare. Då den identifierade litteraturen inte delar upp studiepopulationen för den genomiska testningen på detta sätt möjliggjordes inte utvärdering av dessa scenarier.

Ett breddinförande av genomisk blodgruppstypning kan innebära flera potentiella fördelar. Om alla enheter i blodbanken är kartlagda med genomisk metod kan man undvika de tidsödande processer som idag ibland krävs för att hitta kompatibelt blod. Vidare minskar risken för antikropps bildning hos patienter som måste transfunderas ofta, som vid hematologiska sjukdomar och sickelcellanemi. Risken för transfusionsreaktioner bör minska och intervallen mellan transfusionerna bör öka eftersom risken för blodgruppsberoende hemolys av det givna blodet minskar.

Det finns många studier som indirekt visar på diskrepans mellan genotyp och fenotyp, men direkta resultat av konsekvensen av diskrepansen saknas. Ett dilemma uppstår således vid den här typen av frågeställning, då man behöver designa studier som utvärderar en metod som man vet har stora fördelar mot en annan, med konkreta utfallsmått. Måste studien då appliceras på patientnära utfallsmått för att kunna bevisa metoden kliniskt signifikant? Det kan upplevas oetiskt att utföra en sådan kontrollerad studie. Dock är det viktigt att studera vad man egentligen vinner med en ny metod i patientnära utfallsmått, inte minst ur en hälsoekonomisk synvinkel.

Svårigheter med analysen av litteraturen i detta projekt har berott på att de vetenskapliga artiklarna ofta har fokus på komplicerade tekniska lösningar som analyserats med hjälp av simulering i stora databaser. De patientnära utfallsmåtten har endast studerats i liten omfattning i deskriptiva studier. Kontrollerade studier med patientnära utfallsmått är mycket sällsynta. Den snabba tekniska utvecklingen av genetisk diagnostik innebär ett dilemma, en kontrollerad studie som utformas efter en viss teknisk plattform riskerar att bli mindre intressant eftersom tekniken blivit föråldrad. Även i en sådan situation kan det dock skapas värdefull information från kontrollerade studier som kan användas i framtiden.

Om patientens läkare beställer fenotypning av patienten är matchning mot de antigen som är av störst intresse redan möjlig med nuvarande rutiner. I Halland och Kronoberg underlättas detta av en fenotypad blodgivarkår. I Skåne skulle matchningen underlättas om blodgivarna var fenotypade eller

genotypade. Vid genotypning skulle matchning mot fler blodgruppsantigen kunna utföras. I hur många fall som det skulle förhindra antikropps bildning får då ställas mot kostnaden för den genetiska analysen. Ett annat sätt att undvika att patienter bildar antikroppar skulle kunna vara att blodverksamheterna på ett bättre sätt nådde ut med information om vilka möjligheter det finns att i högre utsträckning kartlägga patienters blodgruppsfenotyp. Detta skulle förhoppningsvis leda till att beställande läkare efterfrågade analysen oftare.

En annan aspekt som tas upp i ett flertal artiklar är situationen med Rh-negativt blod (Maryam 2021, Vege 2021). En säkerställd tillgång på Rh-negativt blod är viktig för att undvika Rh-immunisering om en Rh-negativ person behöver blod. Dock finns det olika genetiska varianter av RH där endast vissa kräver Rh-negativt blod. Övriga RH-varianter kan erhålla vanligt blod utan alloimmuniseringsrisk. Dessa varianter kan hittas med genotypning och på så vis kan Rh-negativt blod sparas till dem som verkligen behöver det (Maryam 2021, Vege 2021).

Sammanfattningsvis finns ett stort antal artiklar som tydligt visar att man bättre och noggrannare kan kartlägga blod med genotypning. I ett flertal studier spekuleras det om fördelarna för patienterna. Patientnyttan kan indirekt förutsägas, men det saknas studier med konkreta patientnära utfallsmått. Kontrollerade jämförande studier med patientnära utfallsmått skulle bidra stort till att fylla identifierade kunskapsluckor i frågan om utökad användning av blodgruppering med genetiska metoder är bättre än nuvarande rutinmetoder för matchning av blodprodukter.

11 Referenser

Anani WQ, Marchan MG, Bensing KM, Schanen M, Piefer C, Gottschall JL et al. Practical approaches and costs for provisioning safe transfusions during anti-CD38 therapy. *Transfusion* 2017;57:1470-1479. doi: 10.1111/trf.14021.

Chou ST, Evans P, Vege S, Coleman SL, Friedman DF, Keller M, et al. RH genotype matching for transfusion support in sickle cell disease. *Blood* 2018;132(11):1198-1207. doi: 10.1182/blood-2018-05-851360.

Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ et al (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2nd Edition. Chichester (UK): John Wiley & Sons, 2019.

Da Costa DC, Pellegrino J Jr, Guelsin GA, Ribeiro KA, Gilli SC and Castilho L. Molecular matching of red blood cells is superior to serological matching in sickle cell disease patients. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia* 2013;35:35-38. doi: 10.5581/1516-8484.20130012.

Dezan MR, Ribeiro IH, Oliveira VB, Vieira JB, Gomes FC, Franco LAM et al. RHD and RHCE genotyping by next-generation sequencing is an effective strategy to identify molecular variants within sickle cell disease patients. *Blood cells, molecules and diseases* 2017;65:8-15. doi: 10.1016/j.bcmed.2017.03.014.

Dinardo CL, Kelly S, Dezan MR, Ribeiro IH, Castilho SL, Schimidt LC et al. NHLBI recipient epidemiology and donor evaluation study (REDS)-III. Diversity of RH and transfusion support in Brazilian sickle cell disease patients with unexplained Rh antibodies. *Transfusion* 2019;59:3228-3235. doi: 10.1111/trf.15479.

Flegel WA, Gottschall JL and Denomme GA. Integration of red cell genotyping into the blood supply chain: a population-based study. *Lancet Haematology* 2015A;2:e282-289. doi: 10.1016/S2352-3026(15)00090-3.

Flegel WA, Gottschall JL and Denomme GA. Implementing mass-scale red cell genotyping at a blood center. *Transfusion* 2015B:2610-2615. doi: 10.1111/trf.13168.

Gleadall NS, Veldhuisen B, Gollub J, Butterworth AS, Ord J, Penkett CJ et al. Development and validation of a universal blood donor genotyping platform: a multinational prospective study. *Blood advances* 2020;4:3495-3506. doi:10.1182/bloodadvances.2020001894.

Jungbauer C, Hobel CM, Schwartz DW and Mayr WR. High-throughput multiplex PCR genotyping for 35 red blood cell antigens in blood donors. *Vox Sanguinis* 2012;102:234-42. doi: 10.1111/j.1423-0410.2011.01542.x.

Klapper E, Zhang Y, Figueroa P, Ness P, Stubbs J, Abumuhor I et al. Toward extended phenotype matching: a new operational paradigm for the transfusion service. *Transfusion* 2010;50:536-546. doi: 10.1111/j.1537-2995.2009.02462.x.

Maryam DU, Mukhtar IG, Yusuf AA and Salisu AI. High prevalence of serological weak D phenotype and preponderance of weak D type 4.0.1. genetic variant in a Nigerian population: implications for transfusion practice in a resource-limited setting. *Hematology, transfusion and cell therapy* 2021;2531-1379(21)00036-5. doi: 10.1016/j.htct.2021.01.011.

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J and Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLOS Medicine* 2009;6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed.1000097

Muniz JG, Arnoni C, Medeiros R, Vendrame T, Cortez A, S Afonso J et al. Antigen matching for transfusion support in Brazilian female patients with sickle cell disease to reduce RBC alloimmunization. *Transfusion* 2021;61:2458-2467. doi: 10.1111/trf.16544.

Perreault J, Lavoie J, Painchaud P, Côté M, Constanzo-Yanez J, Côté R et al. Set-up and routine use of a database of 10,555 genotyped blood donors to facilitate the screening of compatible blood components for alloimmunized patients. *Vox sanguinis* 2009;97:61-68. doi: 10.1111/j.1423-0410.2009.01177.x.

Putzulu R, Piccirillo N, Orlando N, Massini G, Maresca M, Scavone F et al. The role of molecular typing and perfect match transfusion in sickle cell disease and thalassaemia: An innovative transfusion strategy. *Transfusion and apheresis science* 2017;56:234-237. doi: 10.1016/j.transci.2017.01.003.

Ribeiro KR, Guarnieri MH, da Costa DC, Costa FF, Pellegrino J Jr and Castilho L. DNA array analysis for red blood cell antigens facilitates the transfusion support with antigen-matched blood in patients with sickle cell disease. *Vox Sanguinis* 2009;97:147-152. doi: 10.1111/j.1423-0410.2009.01185.x.

SBU. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården och insatser i socialtjänsten: en metodbok. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU) 2020. Available from: <https://www.sbu.se/metodbok> [22-01-25].

Schünemann H, Brożek J, Guyatt G and Oxman A (editors). GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group 2013. Available from: <https://gdt.grade.org/app/handbook/handbook.html>. [21-09-30].

Van Buren NL, Gorlin JB, Corby SM, Cassidy S, FritchLilla S, Nelson SC et al. How do I incorporate red cell genotyping to improve chronic transfusion therapy? *Transfusion* 2020;60:16-25. doi: 10.1111/trf.15599.

Vege S, and Westhoff CM. Molecular characterization of GYPB and RH in donors in the American Rare Donor Program. *Immunohematology* 2006;22:143-147.

Vege S, Sprogøe U, Lomas-Francis C, Jakobsen MA, Antonsen B, Aeschlimann J et al. Impact of RHD genotyping on transfusion practice in Denmark and the United States and identification of novel RHD alleles. *Transfusion* 2021 Jan;61(1):256-265. doi: 10.1111/trf.16100.

Wilkinson K, Harris S, Gaur P, Haile A, Armour R, Teramura G et al. Molecular blood typing augments serologic testing and allows for enhanced matching of red blood cells for transfusion in patients with sickle cell disease. *Transfusion* 2012;52:381-388. doi:10.1111/j.1537-2995.2011.03288.x.

Yee MEM, Josephson CD, Winkler AM, Webb J, Luban NLC, Leong T et al. Red blood cell minor antigen mismatches during chronic transfusion therapy for sickle cell anemia. *Transfusion* 2017;57:2738-2746. doi: 10.1111/trf.14282.

Appendix A: Projektorganisation

Frågeställare

- David Gisselsson Nord, professor och överläkare, ordförande RPO Medicinsk diagnostik

Sakkunniggrupp

- Kim Ekblom, överläkare, Klinisk kemi och transfusionsmedicin, Region Kronoberg
- Maria Held, överläkare, Klinisk kemi och transfusionsmedicin, Region Halland
- Magnus Jöud, överläkare, Klinisk immunologi och transfusionsmedicin, Medicinsk service, Region Skåne
- Martin L Olsson, professor och överläkare, Institutionen för laboratoriemedicin, Lunds universitet samt Klinisk immunologi och transfusionsmedicin, Medicinsk service, Region Skåne

HTA Syd

- Kristina Arnebrant; informationsspecialist, fil dr
- Beata Borgström-Bolmsjö; överläkare, med dr
- Folke Johnsson, överläkare, docent
- Karin Sandqvist, informationsspecialist
- Katarina Steen Carlsson, hälsoekonom, docent

Externa granskare ⁴

- Petter Höglund, professor i hematologi, Karolinska Institutet
- Gudjon Elvar Theodorsson, professor emeritus i klinisk kemi, Linköpings Universitet

Intressekonflikter och jäv

Magnus Jöud är medinnehavare av ett patent som rör metoder för genomisk bestämning av blodgruppsantigenet Vel.

Martin L Olsson är styrelseordförande, VD och hälftenägare i Blusang AB och har patent relaterade till genetisk blodgruppstypning av blodgruppen Vel. Han sitter i Board of Directors och Executive Committee för International Society of Blood Transfusion och är styrelseledamot för Svensk Förening

⁴ HTA Syd anlitar, i likhet med SBU, externa granskare av sina rapporter. De externa granskarna ger värdefulla kommentarer och bidrar i hög grad till att förbättra rapporten. Det är dock inte säkert att alla ändrings- eller tilläggförslag kan tillgodoses. I rapporten görs en sammanvägning av synpunkterna och HTA Syd ansvarar för slutresultatet. Det är därför inte säkert att de externa granskarna står bakom samtliga formuleringar eller slutsatser i rapporten.

för Klinisk Immunologi och Transfusionsmedicin. Han har anlitats som föreläsare/lärare vid kurser och konferenser av företag inom transfusionsmedicin och kommer under våren 2022 delta som föreläsare om blodgruppsgenotypning vid ett användarmöte arrangerat av Labex AB i Helsingborg.

Gudjon Elvar Theodorsson har styrelseuppdrag i företaget Zafena ICT och är teknisk och strategisk rådgivare inom diagnostikföretagen (koagulationsdiagnostik) www.medirox.se, www.nordicbiomarker.com och www.aheadglobal.se.

Jävsdeklarationer för samtliga projektdeltagare finns tillgängliga hos HTA Syd.

Projekttid

Fas	Datum
Projektansökan	2020-09-01
Projektstart:	2020-10-13
Avslutande litteratursökning	2021-12-07
Publiceringsdatum	2022-03-14

Appendix B: Sökstrategier och databaser

Embase (via Ovid) 2021-12-02

#	Query	Results
1	blood donor*.mp. or exp blood Donors/	49115
2	blood transfusion*.mp. or exp blood transfusion/	209420
3	((blood or erythrocyte* or platelet* or red cell* or RBC) adj2 (recipient* or donor* or donat* or transfus*)).mp.	245340
4	blood bank*.mp. or exp blood bank/	20177
5	((blood or transfusion*) adj2 (centre* or center* or bank* or hub*)).mp.	27318
6	(blood grouping or blood group typing).mp. or exp blood group typing/	6932
7	((blood or erythrocyte* or platelet* or red cell* or RBC or donor* or recipient* or transfus* or multitransfus* or polytransfus*) adj2 (crossmatch* or match*)).mp.	24513
8	or/1-7	295103
9	blood group antigen*.mp. or exp blood group antigen/	14874
10	((blood or erythrocyte* or platelet* or red cell* or RBC) adj2 (antigen* or antibod*)).mp.	57092
11	transfusion reaction*.mp. or exp blood transfusion reaction/	10838
12	((transfus* or multitransfus* or polytransfus*) adj1 (reaction* or complication* or adverse effect*)).mp.	9888
13	blood group incompatibilit*.mp. or exp blood group incompatibility/	8553
14	blood safety.mp. or exp blood safety/	4261
15	or/9-14	82946
16	donor selection.mp. or exp donor selection/	7950
17	exp alloantigen/ct	150
18	(isoantigen* or alloantigen*).mp.	14019
19	exp Hemagglutination/	11951
20	(hemagglutin* or haemagglutin*).mp.	57042
21	(immunophenotyping or phenotyping).mp. or exp Immunophenotyping/	70203
22	immunologic test.mp. or exp immunological procedures/	1860463
23	antigen-match*.mp.	1416
24	or/16-23	1938218
25	((blood or erythrocyte* or platelet* or red cell* or RBC) adj2 (recipient* or donor* or donat* or transfus*)).mp.	245340
26	and/24-25	30517
27	or/8,15,26	352708
28	genotyping technique*.mp. or exp genotyping technique/	10811
29	(high throughput adj2 (sequenc* or analys* or analyz* or test* or typing*)).mp. or exp high throughput sequencing/	98473
30	exp whole exome sequencing/	31715
31	(WES or whole exome sequencing).mp.	41552
32	exp whole genome sequencing/	28317
33	(WGS or whole genome sequencing).mp.	38842
34	((next generation or nextgen or next gen or new generation) adj2 sequencing).mp.	86396
35	NGS.mp.	36378

36	((massively parallel or extended or extensive* or dna-based or mass-scale or large scale or array or complete*) adj1 (sequenc* or analys* or analyz* or test* or typing or typed or blood typing or genotyp* or match* or phenotyp*)).mp.	55518
37	((genomic* or personali?ed or precision) adj2 medicine).mp.	74058
38	molecular typing.mp. or exp molecular typing/	10406
39	exp genomics/	117356
40	OMIC*.mp.	22554
41	((antigen or genotypic) adj2 (matching or cross-matching or testing)).mp.	5083
42	((red blood cell* or red cell*) and (genotyping or genotypic)).mp.	1549
43	or/28-42	480021
44	and/27,43	6750
45	(rat or rats or mouse or mice or swine or porcine or murine or sheep or lambs or pigs or piglets or rabbit or rabbits or cat or cats or dog or dogs or cattle or bovine or monkey or monkeys or trout or marmoset\$1).ti. and animal experiment/	1129764
46	Animal experiment/ not (human experiment/ or human/)	2371236
47	or/45-46	2427946
48	44 not 47	6655
49	limit 48 to (conference abstract or conference paper or "conference review" or editorial or letter or note)	3453
50	48 not 49	3202
51	limit 50 to yr="2005 -Current"	2849
52	limit 51 to (danish or english or norwegian or swedish)	2753
53	(tumour* or tumor* or neoplasm* or cancer or carcinom*).m_titl.	2504778
54	52 not 53	2551

Medline (via Ovid) 2021-12-01

#	Query	Results
1	exp Blood Donors/ or blood donor*.mp.	33,816
2	exp Blood Transfusion/ or blood transfusion*.mp.	118,973
3	((blood or erythrocyte* or platelet* or red cell* or RBC) adj3 (recipient* or donor* or donat* or transfus* or infusion*)).mp.	160,728
4	exp Blood Banks/	7,365
5	((blood or transfusion*) adj3 (centre* or center* or bank* or hub*)).mp.	15,871
6	exp "Blood Grouping and Crossmatching"/	4,813
7	((blood or erythrocyte* or platelet* or red cell* or RBC or donor* or recipient* or transfus* or multitransfus* or infusion*) adj3 (crossmatch* or match*)).mp.	17,912
8	or/1-7	190,166
9	exp Blood Group Antigens/	46,716
10	((blood or erythrocyte* or platelet* or red cell* or RBC) adj4 (antigen* or antibod*)).mp.	51,188
11	exp Transfusion Reaction/	16,404
12	((transfus* or multitransfus* or infusion*) adj2 (reaction* or complication* or adverse effect*)).mp.	22,958
13	exp Blood Group Incompatibility/ or blood group incompatibility.mp.	8,233
14	exp Blood Safety/ or blood safety.mp.	2,168

15	or/9-14	100,532
16	Donor Selection.mp. or exp Donor Selection/	5,251
17	Isoantigens/	9,721
18	(isoantigen* or alloantigen*).mp.	15,390
19	exp Hemagglutination/	9,204
20	(hemagglutinat* or haemagglut*).mp.	51,919
21	exp Immunophenotyping/	30,394
22	(immunophenotyp* or phenotyp*).mp.	765,494
23	Immunologic Test*.mp. or exp Immunologic Tests/	456,637
24	or/16-23	1,201,750
25	((blood or erythrocyte* or platelet* or red cell* or RBC) and (recipient* or donor* or donat* or transfus* or infusion*)).mp.	389,019
26	and/24-25	31,901
27	or/8,15,26	276,494
28	exp Genotyping Techniques/ or Genotyping Technique*.mp.	8,496
29	exp High-Throughput Nucleotide Sequencing/	43,859
30	((high throughput or high-throughput) adj2 (sequenc* or analys* or analyz* or test* or typing*)).mp.	62,991
31	exp Whole Exome Sequencing/	5,828
32	(WES or whole exome sequencing).mp.	17,040
33	exp Whole Genome Sequencing/	13,483
34	(WGS or whole genome sequencing).mp.	23,804
35	((next generation or next-generation or nextgen or next-gen or new generation) adj2 sequencing).mp.	47,486
36	NGS.mp.	16,996
37	((massively parallel or extended or extensive* or dna-based or array or mass-scale or large scale or completely) adj3 (sequenc* or analys* or analyz* or test* or typing or typed or genotyping or genotyped or phenotyping)).mp.	145,233
38	((genomic* or personali?ed or precision) adj2 medicine).mp.	44,720
39	molecular typing.mp. or exp Molecular Typing/	21,418
40	exp *Genomics/	67,914
41	OMIC*.mp.	18,453
42	(red blood cell genotyping or red cell genotyping).mp.	36
43	or/28-42	405,100
44	and/27,43	2,698
45	exp animals/ not humans.sh.	4,923,981
46	44 not 45	2,605
47	comment/ or letter/ or editorial/ or case report/	4,023,224
48	46 not 47	2,382
49	limit 48 to yr="2005 -Current"	2,057
50	limit 49 to (danish or english or norwegian or swedish)	1,994

#	Query	Results
#1	MeSH descriptor: [Blood Donors] explode all trees	328
#2	("blood donor*"):ti,ab,kw	548
#3	#1 OR #2	791
#4	MeSH descriptor: [Blood Transfusion] explode all trees	3702
#5	("blood transfusion*"):ti,ab,kw	8663
#6	#4 or #5	9678
#7	((blood or erythrocyte* or platelet* or red cell* or RBC) NEAR/2 (recipient* or donor* or donat* or transfus*)):ti,ab,kw	15593
#8	MeSH descriptor: [Blood Banks] explode all trees	42
#9	("blood bank*"):ti,ab,kw	277
#10	#8 OR #9	314
#11	((blood or transfusion*) NEAR/2 (centre* or center* or bank* or hub*)):ti,ab,kw	855
#12	MeSH descriptor: [Blood Grouping and Crossmatching] explode all trees	30
#13	("blood grouping") OR ("blood group typing"):ti,ab,kw	79
#14	#12 OR #13	79
#15	((blood or erythrocyte* or platelet* or red cell* or RBC or donor* or recipient* or transfus* or multitransfus* or polytransfus*) NEAR/2 (crossmatch* or match*)):ti,ab,kw	1013
#16	#3 OR #4 OR #6 OR #7 OR #10 OR #11 OR #14 OR #15	17013
#17	MeSH descriptor: [Blood Group Antigens] explode all trees	213
#18	("blood group antigen*"):ti,ab,kw	19
#19	#17 OR #18	227
#20	((blood or erythrocyte* or platelet* or red cell* or RBC) NEAR/2 (antigen* or antibod*)).mp.	18133
#21	MeSH descriptor: [Transfusion Reaction] explode all trees	252
#22	("transfusion reaction*"):ti,ab,kw	397
#23	#21 OR #22	398
#24	((transfus* or multitransfus* or polytransfus*) NEAR/1 (reaction* or complication* or adverse effect*)):ti,ab,kw	943
#25	MeSH descriptor: [Blood Group Incompatibility] explode all trees	81
#26	blood group incompatibilit*:ti,ab,kw	180
#27	MeSH descriptor: [Blood Safety] explode all trees	18
#28	"blood safety":ti,ab,kw	128
#29	#19 OR #20 OR #23 OR #24 #25 OR #26 OR #27 OR #28	18988
#30	MeSH descriptor: [Donor Selection] explode all trees	34
#31	("donor selection*"):ti,ab,kw	103
#32	#30 OR #31	103
#33	MeSH descriptor: [undefined] explode all trees	0
#34	(isoantigen* or alloantigen*):ti,ab,kw	89
#35	#33 OR #34	89
#36	MeSH descriptor: [Hemagglutination] explode all trees	17
#37	(hemagglutin* or haemagglutin*):ti,ab,kw	2228
#38	#36 OR #37	2228
#39	MeSH descriptor: [Immunophenotyping] explode all trees	265
#40	(immunophenotyping or phenotyping):ti,ab,kw	1283
#41	#39 OR #40	1283
#42	MeSH descriptor: [Immunologic Tests] explode all trees	5307

#43	("immunologic test*"):ti,ab,kw	9
#44	#42 OR #43	5315
#45	("antigen-match*"):ti,ab,kw	10
#46	#32 OR #35 OR #38 OR #41 OR #44 OR #45	8042
#47	((blood or erythrocyte* or platelet* or "red cell*" or RBC) NEAR/2 (recipient* or donor* or donat* or transfus*)):ti,ab,kw	14710
#48	#46 AND #47	191
#49	#16 OR #29 OR #48	35287
#50	MeSH descriptor: [Genotyping Techniques] explode all trees	71
#51	("genotyping technique*"):ti,ab,kw	71
#52	#50 OR #51	136
#53	((("high throughput") NEAR/2 (sequenc* or analys* or analyz* or test* or typing*)):ti,ab,kw	592
#54	MeSH descriptor: [Whole Exome Sequencing] explode all trees	20
#55	(WES or "whole exome sequencing"):ti,ab,kw	347
#56	#54 OR #55	347
#57	MeSH descriptor: [Whole Genome Sequencing] explode all trees	36
#58	(WGS or "whole genome sequencing"):ti,ab,kw	256
#59	#57 OR #58	274
#60	((("next generation" or nextgen or "next gen" or "new generation") NEAR/2 (sequencing)):ti,ab,kw	1065
#61	NGS:ti,ab,kw	675
#62	((("massively parallel" or extended or extensive* or "dna-based" or "mass-scale" or "large scale" or array or complete*) NEAR/1 (sequenc* or analys* or analyz* or test* or typing or typed or genotyp* or match* or phenotyp*)):ti,ab,kw	2633
#63	((genomic* or personali?ed or precision) NEAR/2 (medicine)):ti,ab,kw	2106
#64	MeSH descriptor: [Molecular Typing] explode all trees	25
#65	("molecular typing"):ti,ab,kw	81
#66	#64 OR #65	85
#67	(genomics or OMIC):ti,ab,kw	683
#68	((antigen or genotypic) NEAR/2 (matching or cross-matching or testing)):ti,ab,kw	281
#69	((("red blood cell*" or "red cell*") and (genotyping or genotypic)):ti,ab,kw	15
#70	#52 OR #53 OR #56 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69	7873
#71	#49 AND #70	227
#72	(rat or rats or mouse or mice or swine or porcine or murine or sheep or lambs or pigs or piglets or rabbit or rabbits or cat or cats or dog or dogs or cattle or bovine or monkey or monkeys or trout or marmoset*):ti	4329
#73	#71 NOT #72	225
#74	(tumour* or tumor* or neoplasm* or cancer or carcinom*):ti	135541
#75	#73 NOT #74 with Publication Year from 2005 to 2021, in Trials	165

Web of Science Core Collection 2021-12-08

#	Query	Results
#1	"blood group" AND antigen* (Topic)	8 240
#2	blood AND *match* (Topic)	72 597
#3	"blood safety" (Topic)	1 276
#4	blood AND safety (Topic)	66 256

#5	"blood group*" AND incompat* (Topic)	1 345
#6	((((#1) OR #2) OR #3) OR #4) OR #5	144 585
#7	transfus* (Topic)	119 966
#8	reaction* OR complication* OR "adverse effects" OR alloimmun* (Topic)	3 876 305
#9	haemoagglutinat* (Topic)	15
#10	hemoagglutinat* (Topic)	45
#11	((#8) OR #9) OR #10	3 876 351
#12	(#7) AND #11	36 083
#13	(#6) OR #12	174 055
#14	immunophenotyp* (Topic)	23 957
#15	serotyp* (Topic)	58 941
#16	phenotyp* (Topic)	736 598
#17	genotyp* (Topic)	469 133
#18	"extended blood typ*" (Topic)	6
#19	extended AND blood AND typ* (Topic)	5 738
#20	"next generation" AND sequenc* (Topic)	60 284
#21	NGS (Topic)	21 383
#22	molecular (Topic)	2 768 696
#23	((((((((#14) OR #15) OR #16) OR #17) OR #18) OR #19) OR #20) OR #21) OR #22	3 813 060
#24	"blood group*" (Topic)	19 527
#25	(#23) AND #24	5 458
#26	"blood donor*" (Topic)	24 421
#27	"blood transfusion*" (Topic)	42 664
#28	erythrocyte* OR RBC OR "red cell*" OR "red blood cell*" (Topic)	226 105
#29	blood and recipient* (Topic)	36 501
#30	"blood bank*" (Topic)	6 236
#31	"blood cent*" (Topic)	2 033
#32	"blood hub*" (Topic)	2
#33	"donor selection" (Topic)	2 173
#34	#26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33	320 165
#35	((#13) AND #25) AND #34	1 609

Websites of the following HTA-organisations and other resources were visited:

SBU – Statens beredning för medicinsk och social utvärdering
FinCCHTA – Finnish Coordinating Center for Health Technology Assessment, Finland
Cohere Finland, Council for Choices in Health Care in Finland
Medicinrådet, Denmark
Folkehelseinstituttet, Norge
DNebM – German Network for Evidence-based Medicine
HAS – Haute Autorité de Santé, France
HIQA – The Health Information and Quality Authority, Ireland
KCE – Belgian Healthcare Knowledge Centre, Belgium
Health Technology Assessment – Australian Government Department of Health
AHRQ – Agency for Healthcare Research and Quality, USA
HTAi – HealthTechnology Assessment International
INAHTA – International Network of Agencies for Health Technology Assessment
EUnetHTA – European Network for Health Technology Assessment
CRD – Centre for Reviews and Dissemination, University of York, UK
CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Canada
NICE - National Institute for Health and Care Excellence, UK
CEBM – Centre for Evidence Based Medicine, University of Oxford, UK
Epistemonikos – Database of the best Evidence-Based Health Care,
Epistemonikos foundation, Chile
National Guideline Clearinghouse, Agency for Healthcare Research and Quality
Trip database
Transfusion Evidence Library
MedRxiv

Search terms (in different combinations): "next-generation sequencing" or "genome sequencing" or genomic or genotyp* AND blood or "red cell*" or transfus* or "blood don*" or match*. The searches gave 0 additional records.

Appendix C: Inkluderade artiklar

Included studies (original articles)	Relevance
<p>Anani 2017 Anani WQ, Marchan MG, Bensing KM, Schanen M, Piefer C, Gottschall JL et al. Practical approaches and costs for provisioning safe transfusions during anti-CD38 therapy. <i>Transfusion</i> 2017;57:1470-1479. doi: 10.1111/trf.14021.</p>	Relevant
<p>Chou 2018 Chou ST, Evans P, Vege S, Coleman SL, Friedman DF, Keller M et al. RH genotype matching for transfusion support in sickle cell disease. <i>Blood</i> 2018;132(11):1198-1207. doi: 10.1182/blood-2018-05-851360.</p>	Relevant
<p>Da Costa 2013 Da Costa DC, Pellegrino J Jr, Guelsin GA, Ribeiro KA, Gilli SC, Castilho L. Molecular matching of red blood cells is superior to serological matching in sickle cell disease patients. <i>Revista brasileira de hematologia e hemoterapia</i> 2013;35:35-38. doi: 10.5581/1516-8484.20130012.</p>	Relevant
<p>Dezan 2017 Dezan MR, Ribeiro IH, Oliveira VB, Vieira JB, Gomes FC, Franco LAM et al. RHD and RHCE genotyping by next-generation sequencing is an effective strategy to identify molecular variants within sickle cell disease patients. <i>Blood cells, molecules and diseases</i> 2017;65:8-15. doi: 10.1016/j.bcmd.2017.03.014.</p>	Relevant
<p>Dinardo 2019 Dinardo CL, Kelly S, Dezan MR, Ribeiro IH, Castilho SL, Schimidt LC et al. NHLBI recipient epidemiology and donor evaluation study (REDS)-III. Diversity of RH and transfusion support in Brazilian sickle cell disease patients with unexplained Rh antibodies. <i>Transfusion</i> 2019;59:3228-3235. doi: 10.1111/trf.15479.</p>	Relevant
<p>Flegel 2015 A Flegel WA, Gottschall JL and Denomme GA. Integration of red cell genotyping into the blood supply chain: a population-based study. <i>Lancet Haematology</i> 2015;2:e282-289. doi: 10.1016/S2352-3026(15)00090-3.</p>	Relevant
<p>Flegel 2015 B Flegel WA, Gottschall JL and Denomme GA. Implementing mass-scale red cell genotyping at a blood center. <i>Transfusion</i> 2015;2610-2615. doi: 10.1111/trf.13168.</p>	Relevant
<p>Gleadall 2020 Gleadall NS, Veldhuisen B, Gollub J, Butterworth AS, Ord J, Penkett CJ et al. Development and validation of a universal blood donor genotyping platform: a multinational prospective study. <i>Blood advances</i> 2020;4:3495-3506. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001894.</p>	Relevant
<p>Jungbauer 2012 Jungbauer C, Hobel CM, Schwartz DW, and Mayr WR. High-throughput multiplex PCR genotyping for 35 red blood cell antigens in blood donors. <i>Vox Sanguinis</i> 2012;102:234-42. doi: 10.1111/j.1423-0410.2011.01542.x.</p>	Relevant

<p>Klapper 2010 Klapper E, Zhang Y, Figueroa P, Ness P, Stubbs J, Abumuhor I et al. Toward extended phenotype matching: a new operational paradigm for the transfusion service. <i>Transfusion</i> 2010;50:536-546. doi: 10.1111/j.1537-2995.2009.02462.x.</p>	Relevant
<p>Muniz 2021 Muniz JG, Arnoni C, Medeiros R, Vendrame T, Cortez A, S Afonso J et al. Antigen matching for transfusion support in Brazilian female patients with sickle cell disease to reduce RBC alloimmunization. <i>Transfusion</i> 2021;61:2458-2467. doi: 10.1111/trf.16544.</p>	Relevant
<p>Perreault 2009 Perreault J, Lavoie J, Painchaud P, Côté M, Constanzo-Yanez J, Côté R et al. Set-up and routine use of a database of 10,555 genotyped blood donors to facilitate the screening of compatible blood components for alloimmunized patients. <i>Vox sanguinis</i> 2009;97:61-68. doi: 10.1111/j.1423-0410.2009.01177.x.</p>	Relevant
<p>Putzulu 2017 Putzulu R, Piccirillo N, Orlando N, Massini G, Maresca M, Scavone F et al. The role of molecular typing and perfect match transfusion in sickle cell disease and thalassaemia: An innovative transfusion strategy. <i>Transfusion and apheresis science</i> 2017;56:234-237. doi: 10.1016/j.transci.2017.01.003.</p>	Relevant
<p>Ribeiro 2009 Ribeiro KR, Guarnieri MH, da Costa DC, Costa FF, Pellegrino J Jr, and Castilho L. DNA array analysis for red blood cell antigens facilitates the transfusion support with antigen-matched blood in patients with sickle cell disease. <i>Vox Sanguinis</i> 2009;97:147-152. doi: 10.1111/j.1423-0410.2009.01185.x.</p>	Relevant
<p>Van Buren 2020 Van Buren NL, Gorlin JB, Corby SM, Cassidy S, FritchLilla S, Nelson SC et al. How do I incorporate red cell genotyping to improve chronic transfusion therapy? <i>Transfusion</i> 2020;60:16-25. doi: 10.1111/trf.15599.</p>	Relevant
<p>Wilkinson 2012 Wilkinson K, Harris S, Gaur P, Haile A, Armour R, Teramura G et al. Molecular blood typing augments serologic testing and allows for enhanced matching of red blood cells for transfusion in patients with sickle cell disease. <i>Transfusion</i> 2012;52:381-388. doi: 10.1111/j.1537-2995.2011.03288.x.</p>	Relevant
<p>Yee 2017 Yee MEM, Josephson CD, Winkler AM, Webb J, Luban NLC, Leong T et al. Red blood cell minor antigen mismatches during chronic transfusion therapy for sickle cell anemia. <i>Transfusion</i> 2017;57:2738-2746. doi: 10.1111/trf.14282.</p>	Relevant

Appendix D: Exkluderade artiklar

Excluded studies (original articles)	Motif for exclusion
<p>Badjie 2011 Badjie KS, Tauscher CD, van Buskirk CM, Wong C, Jenkins SM, Smith CY et al. Red blood cell phenotype matching for various ethnic groups. <i>Immunohematology</i> 2011;27:12-19. Erratum in: <i>Immunohematology</i>. 2011;27:72.</p>	Not relevant
<p>Casas 2015 Casas J, Friedman DF, Jackson T, Vege S, Westhoff CM and Chou ST. Changing practice: red blood cell typing by molecular methods for patients with sickle cell disease. <i>Transfusion</i> 2015;55:1388-1393. doi: 10.1111/trf.12987.</p>	Not relevant Wrong outcome
<p>Chou 2017 Chou ST, Flanagan JM, Vege S, Luban NLC, Brown RC, Ware RE et al. Whole-exome sequencing for <i>RH</i> genotyping and alloimmunization risk in children with sickle cell anemia. <i>Blood Advances</i> 2017;1:1414-1422. doi: 10.1182/bloodadvances.2017007898.</p>	Not relevant Wrong outcome
<p>De Araujo 2020 da Silva Rodrigues de Araújo C, Machado BA, Reche CD, Maroni L, Garlet LC, Meinhardt Pinheiro Dos Santos M et al. Identification of rare blood types in southern Brazil: impact on transfusion support. <i>Immunohematology</i> 2020;36:152-156.</p>	Not relevant Wrong outcome
<p>Delaney 2015 Delaney M, Harris S, Haile A, Johnsen J, Teramura G and Nelson K. Red blood cell antigen genotype analysis for 9087 Asian, Asian American, and Native American blood donors. <i>Transfusion</i> 2015;55:2369-2375. doi: 10.1111/trf.13163.</p>	Not relevant Wrong outcome
<p>Döscher 2009 Döscher A, Vogt C, Bittner R, Gerdes I, Petershofen EK, and Wagner FF. RHCE alleles detected after weak and/or discrepant results in automated Rh blood grouping of blood donors in Northern Germany. <i>Transfusion</i> 2009;49:1803 - 1811. doi: 10.1111/j.1537-2995.2009.02221.x.</p>	Not relevant
<p>Flegel 2009 Flegel WA, von Zabern I and Wagner FF. Six years' experience performing RHD genotyping to confirm D- red blood cell units in Germany for preventing anti-D immunizations. <i>Transfusion</i> 2009;49:465-471. doi: 10.1111/j.1537-2995.2008.01975.x.</p>	Not relevant
<p>Flesch 2020 Flesch BK, Scherer V, Just B, Opitz A, Ochmann O, Janson A et al. Molecular blood group screening in donors from Arabian countries and Iran using high-throughput MALDI-TOF mass spectrometry and PCR-SSP. <i>Transfusion medicine and hemotherapy</i> 2020;47:396-408. doi: 10.1159/000505495.</p>	Not relevant

<p>Garcia-Sanchez 2016 Garcia-Sanchez F, Pardi C, Kupatawintu P, Thornton N, Rodriguez MA, Lucea I et al. Identification of new KLF1 and LU alleles during the resolution of Lutheran typing discrepancies. <i>Transfusion</i> 2016;56:1413-1418. doi: 10.1111/trf.13556.</p>	Not relevant Wrong outcome
<p>Gholami 2021 Gholami MS, Shahidi M, Tabibian S, Naderi M and Dorgalaleh A. Genotyping of blood groups in alloimmunized patients with β-thalassemia major by T-ARMS-PCR and multiplex-aso-pcr. <i>Transfusion and apheresis science</i> 2021;60:102984. doi: 10.1016/j.transci.2020.102984.</p>	Not relevant
<p>Govender 2021 Govender L, Prakashchandra RD, Pillay P and Jentsch U. Molecular red cell genotyping of rare blood donors in South Africa to enhance rare donor-patient blood matching. <i>African journal of laboratory medicine</i> 2021;10(1):1400. doi: 10.4102/ajlm.v10i1.1400.</p>	Not relevant
<p>Gowland 2014 Gowland P, Gassner C, Hustinx H, Stolz M, Gottschalk J, Tissot JD et al. Molecular RHD screening of RhD negative donors can replace standard serological testing for RhD negative donors. <i>Transfusion and apheresis science</i> 2014;50:163-168. doi: 10.1016/j.transci.2014.02.009.</p>	Not relevant
<p>Guelsin 2010 Guelsin GA, Sell AM, Castilho L, Masaki VL, Melo FC, Hashimoto MN et al. Benefits of blood group genotyping in multi-transfused patients from the south of Brazil. <i>Journal of clinical laboratory analysis</i> 2010;24:311-316. doi: 10.1002/jcla.20407.</p>	Not relevant
<p>Guelsin 2015 Guelsin GA, Rodrigues C, Visentainer JE, De Melo Campos P, Traina F, Gilli SC, et al. Molecular matching for Rh and K reduces red blood cell alloimmunisation in patients with myelodysplastic syndrome. <i>Blood Transfusion</i> 2015;13:53-58. doi: 10.2450/2014.0332-13.</p>	Not relevant
<p>Guzijan 2019 Guzijan G, Jovanovic Srzentic S, Pavlovic Jankovic N, Djilas I and Lilić M. Implementation of molecular <i>RHD</i> typing at two blood transfusion institutes from southeastern Europe. <i>Transfusion medicine and hemotherapy</i> 2019;46:114-120. doi: 10.1159/000496751. PMID: 31191198.</p>	Not relevant
<p>Hashmi 2007 Hashmi G, Shariff T, Zhang Y, Cristobal J, Chau C, Seul M et al. Determination of 24 minor red blood cell antigens for more than 2000 blood donors by high-throughput DNA analysis. <i>Transfusion</i> 2007;47:736-747. doi: 10.1111/j.1537-2995.2007.01178.x. Erratum in: <i>Transfusion</i> 2007;47:952.</p>	Not relevant
<p>He 2012 He YL, Gao HH, Ye LY, Guo ZH, Wang P and Zhu ZY. Multiplex polymerase chain reaction with DNA pooling: a cost-effective strategy of genotyping rare blood types. <i>Transfusion Medicine</i> 2013;23:42-47. doi: 10.1111/j.1365-3148.2012.01198.x.</p>	Not relevant
<p>Hsu 2013 Hsu K, Lin YC, Chang YC, Chan YS, Chao HP, Lee TY et al. A direct blood polymerase chain reaction approach for the determination of GP.Mur (Mi.III)</p>	Not relevant Wrong study design

and other Hil+ Miltenberger glycoporphin variants. <i>Transfusion</i> 2013;53:962-971. doi: 10.1111/j.1537-2995.2012.03861.x.	
Höher 2020 Höher G, Rodrigues MMO, Waskow G, Agnes G, Von Burg PV, Onsten T et al. Identification of ACKR1 variants associated with altered Duffy phenotype expression in blood donors from southern Brazil. <i>Transfusion and apheresis science</i> 2020;59:102768. doi: 10.1016/j.transci.2020.102768.	Not relevant
Intharanut 2017 Intharanut K, Bejrachandra S, Nathalang S, Leetrakool N and Nathalang O. Red cell genotyping by multiplex PCR identifies antigen-matched blood units for transfusion-dependent Thai patients. <i>Transfusion medicine and hemotherapy</i> 2017;44:358-364. doi: 10.1159/000471886.	Not relevant
Jekarl 2019 Jekarl DW, Yoo J, Lee S, Yu H, Kim M and Kim Y. Blood group antigen and phenotype prevalence in the Korean population compared to other ethnic populations and its association with RBC alloantibody frequency. <i>Transfusion medicine</i> 2019;29:415-422. doi: 10.1111/tme.12643.	Not relevant
Karpasitou 2008 Karpasitou K, Drago F, Crespiatico L, Paccapelo C, Truglio F, Frison S et al. Blood group genotyping for Jk(a)/Jk(b), Fy(a)/Fy(b), S/s, K/k, Kp(a)/Kp(b), Js(a)/Js(b), Co(a)/Co(b), and Lu(a)/Lu(b) with microarray beads. <i>Transfusion</i> 2008;48:505-512. doi: 10.1111/j.1537-2995.2007.01555.x.	Not relevant
Kim 2020 Kim TY, Hong YJ, Kim MJ, Kim H, Kim TS, Park JS, et al. Recommendations regarding practical DEL typing strategies for serologically D-negative Asian donors. <i>Transfusion medicine and hemotherapy</i> 2020;47:88-93. doi: 10.1159/000500098.	Not relevant Wrong outcome
Krog 2019 Krog GR, Rieneck K, Clausen FB, Steffensen R and Dziegiel MH. Blood group genotyping of blood donors: validation of a highly accurate routine method. <i>Transfusion</i> 2019;59:3264-3274. doi: 10.1111/trf.15474.	Not relevant
Kulkarni 2018 Kulkarni S, Choudhary B, Gogri H, Patil S, Manglani M, Sharma R et al. Molecular genotyping of clinically important blood group antigens in patients with thalassaemia. <i>Indian journal of medical research</i> 2018;148:713-720. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_455_17.	Not relevant Wrong outcome
Kulkarni 2020 Kulkarni S, Choudhary B, Gogri H, Sharma J, and Madkaikar M. Red cell antigen phenotypes in blood donors & thalassaemia patients for creation of red cell antigen-matched inventory. <i>Indian journal of medical research</i> 2020;152:273-279. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_1199_18.	Not relevant Wrong outcome
LaSalle-Williams 2011 Lasalle-Williams M, Nuss R, Le T, Cole L, Hassell K, Murphy JR et al. Extended red blood cell antigen matching for transfusions in sickle cell disease: a review of a 14-year experience from a single center (CME). <i>Transfusion</i> 2011;51:1732-1739. doi: 10.1111/j.1537-2995.2010.03045.x.	Not relevant

<p>Leiva-Torres 2021 Leiva-Torres GA, Chevrier MC, Constanzo-Yanez J, Lewin A, Lavoie J, Laganière J et al. High prevalence of weak D type 42 in a large-scale RHD genotyping program in the province of Quebec (Canada). <i>Transfusion</i> 2021;61:2727-2735. doi: 10.1111/trf.16518.</p>	Not relevant
<p>Londero 2020 Londero D, Monge J and Hellberg A. A multi-centre study on the performance of the molecular genotyping platform ID RHD XT for resolving serological weak RhD phenotype in routine clinical practice. <i>Vox Sanguinis</i> 2020;115:241-248. doi: 10.1111/vox.12886.</p>	Not relevant
<p>Lopez 2015 Lopez GH, Mcbean RS, Wilson B, Irwin DL, Liew YW, Hyland CA, et al. Molecular typing for the Indian blood group associated 252G>C single nucleotide polymorphism in a selected cohort of Australian blood donors. <i>Blood Transfusion</i> 2015;13:78-85. doi: 10.2450/2014.0336-13.</p>	Not relevant
<p>Makarovska-Bojadzieva 2017 Makarovska-Bojadzieva T, Velkova E and Blagoevska M. The impact of extended typing on red blood cell alloimmunization in transfused patients. Open access Macedonian journal of medical sciences 2017;5:107-111. doi: 10.3889/oamjms.2017.054.</p>	Not relevant Wrong outcome
<p>Makroo 2016 Makroo RN, Agrawal S, Bhatia A, Chowdhry M and Thakur UK. Impact of antigenic exposures and role of molecular blood grouping in enhancing transfusion safety in chronically transfused thalasseemics. <i>Asian journal of transfusion science</i> 2016;10:140-4. doi: 10.4103/0973-6247.187942.</p>	Not relevant
<p>Maryam 2021 Maryam DU, Mukhtar IG, Yusuf AA, and Salisu AI. High prevalence of serological weak D phenotype and preponderance of weak D type 4.0.1. genetic variant in a Nigerian population: implications for transfusion practice in a resource-limited setting. <i>Hematology, transfusion and cell therapy</i> 2021:S2531-1379(21)00036-5. doi: 10.1016/j.htct.2021.01.011.</p>	Not relevant
<p>Menegati 2020 Menegati SFP, Santos TD, Macedo MD and Castilho L. Discrepancies between red cell phenotyping and genotyping in daily immunohematology laboratory practice. <i>Transfusion and apheresis science</i> 2020;59:102585. doi: 10.1016/j.transci.2019.06.020.</p>	Not relevant
<p>Meyer 2014 Meyer S, Vollmert C, Trost N, Brönnimann C, Gottschalk J, Buser A et al. High-throughput Kell, Kidd, and Duffy matrix-assisted laser desorption/ionization, time-of-flight mass spectrometry-based blood group genotyping of 4000 donors shows close to full concordance with serotyping and detects new alleles. <i>Transfusion</i> 2014;54:3198-3207. doi: 10.1111/trf.12715.</p>	Not relevant Wrong outcome
<p>Mota 2012 Mota M, Dezan M, Valgueiro MC, Sakashita AM, Kutner JM and Castilho L. RHD allelic identification among D-Brazilian blood donors as a routine test using pools of DNA. <i>Journal of clinical laboratory analysis</i> 2012;26:104-108. doi: 10.1002/jcla.21489.</p>	Not relevant

<p>NasrEldin 2021 NasrEldin E, Khaled SAA, Abdelhameed NO, Atwa M, Thabet MM, Elsayh KI et al. Genotyping versus phenotyping of non-ABO erythrocyte antigens in patients with the Mediterranean hemopathic syndromes: Effect of transfusion therapy. PLoS One 2021;16:e0251576. doi: 10.1371/journal.pone.0251576.</p>	Not relevant
<p>Nathalang 2018 Nathalang O, Ang RM, Kurin B, Limprasert S, Mitundee S, Leetrakool N et al. Predicted S and s phenotypes from genotyping results among Thai populations to prevent transfusion-induced alloimmunization risks. Transfusion and apheresis science 2018;57:582-586. doi: 10.1016/j.transci.2018.07.019.</p>	Not relevant
<p>Nathalang 2020 Nathalang O, Intharanut K, Leetrakool N, Mitundee S and Kupatawintu P. Impact of using genotyping to predict SERF negative phenotype in Thai blood donor populations. Blood research 2020;55:107-111. doi: 10.5045/br.2020.2020042.</p>	Not relevant
<p>Osman 2017 Osman NH, Sathar J, Leong CF, Zulkifli NF, Raja Sabudin RZA, Othman A et al. Importance of extended blood group genotyping in multiply transfused patients. Transfusion and apheresis science 2017;56:410-416. doi: 10.1016/j.transci.2017.03.009.</p>	Not relevant Wrong outcome
<p>Paris 2014 Paris S, Rigal D, Barlet V, Verdier M, Coudurier N, Bailly P et al. Flexible automated platform for blood group genotyping on DNA microarrays. Journal of molecular diagnostics 2014;16:335-342. doi: 10.1016/j.jmoldx.2014.02.001.</p>	Not relevant
<p>Perez-Alvarez 2019 Perez-Alvarez I, Hayes C, Hailemariam T, Shin E, Hutchinson T and Klapper E. RHD genotyping of serologic RhD-negative blood donors in a hospital-based blood donor center. Transfusion 2019;59:2422-2428. doi: 10.1111/trf.15325.</p>	Not relevant
<p>Polin 2009 Polin H, Danzer M, Gaszner W, Broda D, St-Louis M, Pröll J et al. Identification of RHD alleles with the potential of anti-D immunization among seemingly D-blood donors in Upper Austria. Transfusion 2009;49:676-681. doi: 10.1111/j.1537-2995.2008.02046.x.</p>	Not relevant Wrong outcome
<p>Rujirijindakul 2013 Rujirijindakul P and Flegel WA. Applying molecular immunohaematology to regularly transfused thalassaemic patients in Thailand. Blood Transfusion 2014;12:28-35. doi: 10.2450/2013.0058-13.</p>	Not relevant
<p>Sarihi 2021 Sarihi R, Oodi A, Dadkhah Tehrani R, Jalali SF, Mardani F, Azarkeivan A et al. Blood group genotyping in alloimmunized multi-transfused thalassemia patients from Iran. Molecular genetics & genomic medicine. 2021;9:e1701. doi: 10.1002/mgg3.1701.</p>	Not relevant
<p>Sassi 2014 Sassi A, Ouchari M, Houissa B, Romdhane H, Abdelkefi S, Chakroun T et al. RHD genotyping and its implication in transfusion practice. Transfusion and apheresis science 2014;51:59-63. doi: 10.1016/j.transci.2014.10.019.</p>	Not relevant

<p>Schonewille 2016 Schonewille H, Honohan Á, van der Watering LM, Hudig F, Te Boekhorst PA, Koopman-van Gemert AW et al. Incidence of alloantibody formation after ABO-D or extended matched red blood cell transfusions: a randomized trial (MATCH study). <i>Transfusion</i> 2016;56:311-320. doi: 10.1111/trf.13347.</p>	<p>Not relevant Wrong outcome</p>
<p>Shao 2018 Shao CP, Zhao CJ, Wu CL, Xu H, Wang XD, Wu XY et al. Rh-Matched transfusion through molecular typing for β-thalassemia patients is required and feasible in Chinese. <i>Transfusion medicine and hemotherapy</i> 2018;45:252-257. doi: 10.1159/000489471.</p>	<p>Not relevant Wrong publication type</p>
<p>Shih 2020 Shih AW, Yan MTS, Elahie AL, Barty RL, Liu Y, Berardi P et al. Utilising red cell antigen genotyping and serological phenotyping in sickle cell disease patients to risk-stratify patients for alloimmunisation risk. <i>Transfusion medicine (Oxford, England)</i> 2020;30:263-274. doi: 10.1111/tme.12685.</p>	<p>Not relevant</p>
<p>Silvy 2011 Silvy M, Di Cristofaro J, Beley S, Papa K, Rits M, Richard P et al. Identification of RHCE and KEL alleles in large cohorts of Afro-Caribbean and Comorian donors by multiplex SNaPshot and fragment assays: a transfusion support for sickle cell disease patients. <i>British Journal of Haematology</i> 2011;154:260-270. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08691.x.</p>	<p>Not relevant Wrong outcome</p>
<p>Souza Silva 2020 Souza Silva TC, Cruz BR, Costa SS, Chiba AK, Barros MMO, Langhi DM et al. RHD and RHCE molecular analysis in weak D blood donors and in patients with Rh antibodies against their own corresponding Rh antigen. <i>Blood Transfusion</i> 2020;18:295-303. doi: 10.2450/2020.0026-20.</p>	<p>Not relevant</p>
<p>Trépanier 2021 Trépanier P, Chevrier MC, Constanzo Yanez J, Baillargeon N, St-Pierre C and Perreault J. Adapting to supply-and-demand emerging trends for antigen-negative red blood cell units. <i>Transfusion</i> 2021;61:1489-1494. doi: 10.1111/trf.16285.</p>	<p>Not relevant</p>
<p>Van de Weem 2021 van de Weem RHG, Wemelsfelder ML, Luken JS, de Haas M, Niessen RWLM, van der Schoot CE et al. Preventing alloimmunization using a new model for matching extensively typed red blood cells. <i>Vox Sanguinis</i> 2021. doi: 10.1111/vox.13217. PMID: 34725840.</p>	<p>Not relevant</p>
<p>Van Sambeek 2021 van Sambeek JHJ, van der Schoot CE, van Dijk NM, Schonewille H and Janssen MP. Extended red blood cell matching for all transfusion recipients is feasible. <i>Transfusion Medicine</i> 2021 doi: 10.1111/tme.12831.</p>	<p>Not relevant</p>
<p>Van Sambeek 2022 Van Sambeek JHJ, van Brummelen SPJ, van Dijk NM and Janssen, MP. Optimal blood issuing by comprehensive matching. <i>European Journal of Operational Research</i> 2022;296:240-253. doi:10.1016/j.ejor.2021.02.054</p>	<p>Not relevant</p>
<p>Vege 2006 Vege S and Westhoff CM. Molecular characterization of GYPB and RH in donors in the American Rare Donor Program. <i>Immunohematology</i> 2006;22:143-147.</p>	<p>Not Relevant Wrong publication type</p>
<p>Vege 2021</p>	<p>Not relevant</p>

<p>Vege S, Sprogøe U, Lomas-Francis C, Jakobsen MA, Antonsen B, Aeschlimann J et al. Impact of RHD genotyping on transfusion practice in Denmark and the United States and identification of novel RHD alleles. <i>Transfusion</i> 2021;61:256-265. doi: 10.1111/trf.16100. PMID: 32975828.</p>	
<p>Watanaboonyongcharoen 2020 Watanaboonyongcharoen P, Onspun S and Rojnuckarin P. Clinical impacts of DNA-based typing and provision of antigen-matched red blood cell units for chronically transfused patients with thalassemia. <i>Immunohematology</i> 2020;36:137-145.</p>	Not relevant
<p>Wieckhusen 2015 Wieckhusen C, Rink G, Scharberg EA, Rothenberger S, Kömürçü N and Bugert P. Molecular screening for Vel- blood donors in Southwestern Germany. <i>Transfusion medicine and hemotherapy</i> 2015;42:356-360. doi: 10.1159/000440791.</p>	Not relevant Wrong publication type
<p>Wu 2019 Wu PC, Chyan TW, Feng SH, Chen MH and Pai SC. Genotyping and serotyping profiles showed weak Jk^a presentation for previously typed as Jk_{null} donors. <i>Vox Sanguinis</i>. 2019;114:268-274. doi: 10.1111/vox.12759.</p>	Not relevant
<p>Xu 2021 Xu YT, Kong XX, Wang CW, Yan H and Gu J. Application Value of Blood Types Gene Detection in Blood Transfusion of Patients with ABO Blood Type Identification Difficulty. <i>Indian Journal of Pharmaceutical Sciences</i> 2021;83(4) (special issue) 62-65.</p>	Not relevant
<p>Yee 2018 Yee MEM, Josephson CD, Winkler AM, Webb J, Luban NLC, Leong T et al. Hemoglobin A clearance in children with sickle cell anemia on chronic transfusion therapy. <i>Transfusion</i> 2018;58:1363-1371. doi: 10.1111/trf.14610.</p>	Not relevant Wrong publication type

Appendix E: Pågående studier

Registered studies. 2021-01-14

ClinicalTrials.gov and WHO International Clinical Trials Search Portal

Search terms: "next-generation sequencing", "genome sequencing", genotyp*, "extended matching", "molecular matching", "extended typing", "molecular typing", "high throughput sequencing" AND blood, "red cell*", transfus* or "blood don**"

Title	Recruitment	Study results	Conditions	Interventions	URL
Clinical study of blood group genotype-matched transfusion	Pending	Results not available	Transfusion related diseases	Blood group genotype matching transfusion	https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800015750
Evaluating the benefits of extended blood group genotyping in transfusion dependent patients	Withdrawn due to lack of funding/ staff/ facilities	No data analysis planned (see under recruitment)	Haematological diseases	Evaluate the benefits of blood group genotyping in chronically transfused patient	https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616001093471
RH Genotype Matched Red Cells for Patients With Sickle Cell Disease and Anti-D	Recruiting	No results available	Sickle Cell Disease	Biological: D+ RH genotype matched red cell units for transfusion	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04156906
RH Genotype Matched Red Cells for Patients With Sickle Cell Disease	Recruiting	No results available	Sickle Cell Disease	Subjects will receive RH genotype matched red cell units for transfusion	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04156893

Appendix H: Sakkunniggruppens kommentarer



Region Skåne
HTA Syd

ISBN 978-91-986060-8-9