

Hovedbudskap

- RBC-genotyping ved bruk av Ery Q[®] fra BAG Diagnostics kan egne seg som et supplement til serologisk typing.
- En spørreundersøkelse fra 2022 med syv respondenter fra ulike blodbanker i Norge viste at flere vurderer å implementere RBC-genotyping i fremtiden.
- Telefonintervjuer fra 2025 med syv blodbanker i Norge viste at to av syv utfører RBC-genotyping.

Sammendrag

Bakgrunn: Genotyping av røde blodceller (RBC) er aktuelt når serologisk typing er utilstrekkelig. Metoden utføres hovedsakelig i referanselaboratorier, men kan også være relevant ved mindre blodbanker. Denne studien evaluerte Ery Q[®] fra BAG Diagnostics som et supplement til serologisk typing og inkluderte en kartlegging av RBC-genotyping i et utvalg norske blodbanker.

Materialer og metoder: EDTA-blod fra 34 blodgivere ble analysert for enkelte antigener i Rh-, Kell-, Kidd-, Duffy- og MNS-blodtypesystemer ved bruk av Ery Q[®] kit, og resultatene ble sammenlignet med serologisk typing. Kartlegging av praksis og vurderinger knyttet til RBC-genotyping ble gjennomført via et nettbasert spørreskjema i 2022, og strukturerte telefonintervjuer med representanter fra syv blodbanker i Norge i 2025.

Resultater: Det var 100 % samsvar mellom resultatene av serologisk og molekylært typede D, c, E, e, K, Jk^a, Jk^b, Fy^a, Fy^b, M, N, S og s antigener. I tre prøver var genotypingen inkonklusiv for C/Cw. To blodbanker hadde implementert RBC-genotyping, én planla implementering i 2026, mens andre vurderte fremtidig bruk.

Konklusjon: Ery Q[®] kan egne seg for mindre blodbanker. Elektronisk overføring av genotyperesultater anbefales for å redusere manuelle feil. RBC-genotyping kan være aktuelt for flere blodbanker, forutsatt tilstrekkelig kompetanse og vurdering av kostnader og behov før implementering.

Nøkkelord

Blodtypesystemer, serologisk typing, RBC-genotyping, Ery Q[®] kit

■ Bioingeniøren er godkjent som vitenskapelig tidsskrift. Artikkelen er fagfellevurdert og godkjent etter Bioingeniørens retningslinjer.

Molekylær typing av erytrocyttantigener i blodbank: muligheter for implementering lokalt?

Hanne Greaker¹, Robert C. Wilson¹, Tor Henrik Andersen Tvedt², Elisabeth Ersvær¹

1 Institutt for Bioteknologi, Universitetet i Innlandet (INN)

2 Oslo universitetssykehus HF

Kontaktforfatter: hanne.greaker@inn.no

Introduksjon

Rutinemessig typing av erytrocyttantigener utføres hovedsakelig med serologiske metoder basert på hemagglutinasjon ved bruk av antigenspesifikke antisera (figur 1A) (1). Metoden er relativ enkel å utføre, rimelig og tjener transfusjonsmedisin godt i rutinen, men har visse begrensninger. Dette gjelder særlig hos pasienter med positiv direkte antiglobulintest (DAT), ved behandling med enkelte monoklonale antistoffer (anti-CD38/daratumumab, anti-CD47/magrolimab) (2), ved mangel på spesifikke antisera for visse blodtypeantigener (f.eks. U, DO^a, DO^b, Jr^a, Lan og Vel) (3) og ved svakt eller partielt uttrykk av antigener (2). For å omgå disse begrensningene kan RBC-genotyping fungere som et godt supplement til serologisk metode (figur 1B).

Nasjonalt referanselaboratorium for immunhematologiske utredninger hører til Oslo universitetssykehus (OUS), og her utføres RBC-genotyping på tilsendte prøver fra andre blodbanker.

Utgangspunktet for denne studien var et initiativ fra Sykehuset Innlandet (SI), ved ansvarlig avdelingsoverlege, om å utforske in-house RBC-genotyping. Begrunnelsen for å etablere RBC-genotyping lokalt var å oppnå kortere svartid ved utvidet fenotypelikt blod til pasienter, samt reduksjon av kostnader og typing av flere erytrocyttantigen hos blodgivere.

Det finnes kommersielle kit for RBC-genotyping som kan være egnet for implementering ved mindre blodbanker, det vil si utenfor rammen av et referanselaboratorium. Eksempler på slike kit er inno-train FluoGene[®] (inno-train Diagnostik) og Ery Q[®] (BAG Diagnostics). I denne studien ble Ery Q[®] fra BAG Diagnostics (4) evaluert som et supplement til serologisk metode. Testen er basert på TaqMan-teknologi og inkluderer frysetørkede primere og prober. Kvantitativ PCR (qPCR) muliggjør analyse av blant annet ABO, ABO-varianter, Rh-typer, svak D, partiell D og KKD/MNS. Programvaren PlexTyper[®] gir automatisert tolkning av resultatene.

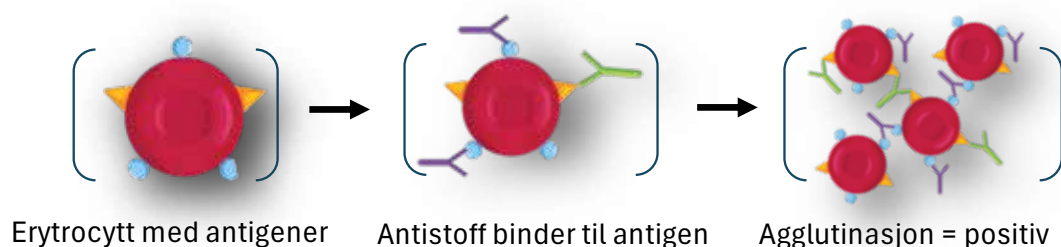
Denne studien ble gjennomført som en del av masterstudiet i bioteknologi ved Universitetet i Innlandet (INN) på oppdrag for SI. Målet var å evaluere Ery Q[®], et kommersielt tilgjengelig verktøy for RBC-genotyping, med sikte på mulig implementering ved SI. I tillegg ble det gjennomført en kartlegging av RBC-genotyping ved et utvalg norske blodbanker.

Materiale og metode

Etisk godkjenning: Datainnsamlingen i denne studien ble godkjent av personvernombudet ved Sykehuset Innlandet HF (prosjektkode 15594100) og vurdert som ikke meldepliktig av Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk, Sør-Øst Norge (REK sør-øst

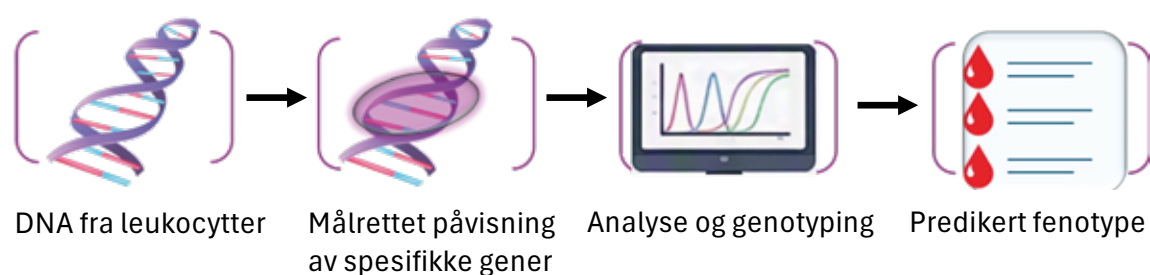
A

SEROLOGISK BLODTYPING



B

GENOMISK BLODTYPING



FIGUR 1. Serologisk og genomisk blodtyping. A) Direkte fenotyping som påviser antigener på erytrocyttens overflate. B) Indirekte typing som påviser gener som koder for erytrocyttantigener.

360867). Informert samtykke ble innhentet fra blodgiverne gjennom Helsedirektoratets standardiserte blodgiverskjema, som omfatter samtykke til bruk av anonymiserte blodprøver til forskningsformål.

Blodgivere: Totalt 34 blodgivere ble i 2021-22 inkludert i studien, basert på tidligere serologisk typing for å dekke de relevante fenotypene for Ery Q[®] kitene som ble brukt (KKD/MNS, RH, Svak D og Partiell D). Fenotyper som k+, Fy(b+w), og S-U+w ble ikke sammenlignet med genotyperesultater. Prøver som ved genotyping viste svak og/eller partiell D (D-varianter), stammet fra blodgivere som i blodbankdatasystemet var registrert som svak D, basert på tidligere serologisk RhD-reaksjon ≤ 2+.

DNA-ekstraksjon: Genomisk DNA (gDNA) ble ekstrahert fra leukocytt i EDTA-fullblod ved bruk av QIAamp[®] DNA

Blood Mini Kit (QIAGEN, Hilden, Tyskland) i henhold til produsentens anbefalinger. Konsentrasjon og renhet av ekstrahert DNA ble målt ved bruk av NanoDrop Spectrophotometer ND-1000 (Thermo Fisher Scientific, Wilmington, USA). DNA-konsentrasjoner mellom 10 – 30 ng/μl er anbefalt i Ery Q[®] kit instruksjonshefte, versjon EN-IFU-ERY-Q-V5-2021. Ekstrahert gDNA ble lagret ved -20 °C.

Genotyping av erytrocyttantigener: RBC-genotyping ble utført med Ery Q[®] kit (BAG Diagnostics, Lich, Tyskland), som er CE/IVDR-godkjent og forhåndsvalidert av produsenten, i henhold til produsentens instruksjoner. Totalt ble fire forskjellige Ery Q[®] kit benyttet i studien (RH, Svak D, Partiell D og KKD/MNS) som omfatter påvisning av allelvarianter innen blodtypesystemene Rh, Kell, Kidd, Duffy og MNS. Allelvarianter inkludert i hvert kit er

presentert i tabell S1 (tilgjengelig i nettversjon). Kvantitativ PCR ble utført ved bruk av CFX96[™] Real-Time System (C1000[™] Thermal Cycler, Bio-Rad, Hercules, USA). I tillegg til en intern amplifikasjonskontroll (humant HGH-gen) ble det brukt en ikke-templat kontroll (nukleinsyre- og nukleasefritt H₂O i stedet for DNA) for hver av de ulike kitene.

Tolkning av Ery Q[®]-genotype-resultater: Fluorescenssignaler generert av Ery Q[®] ble automatisk tolket av programvaren PlexTyper[®] (BAG Diagnostics, Lich, Tyskland), og fenotypen ble predikert fra genotypen for de ulike antigenene.

Kartlegging blant blodbanker i Norge: Hovedmålet med denne delen av studien var å avklare bruk, behov og preferanser for RBC-genotyping i norske blodbanker. Studien benyttet en mixed methods-tilnærming, med åpne spørsmål i spørreskjema

TABELL 1. Fenotypings- og genotypingsresultater innen Kell, Kidd, Duffy og MNS blodtypesystemer fra 21 blodgivere ved bruk av Ery Q® KKD/MNS kit.

Blodtype-system	Alleler	Antigener	Serologisk resultat	Antall (%)	Genotyping	Predikerte fenotyper	Antall (%)
Kell	KEL*01.01 og KEL*02	K og k	K- ¹ K+ ¹ K+ ¹	18 (85.7) 2 (9.5) 1 (4.8)	KEL*02/KEL*02 KEL*01/KEL*02 KEL*01/KEL*01	K-k+ K+k+ K+k-	18 (85.7) 2 (9.5) 1 (4.8)
Kidd	JK*01 og JK*02 JK*01N.06 JK*02N.06	Jk ^a og Jk ^b Jk(a-b-) Jk(a-b-)	Jk(a+b-) Jk(a-b+) Jk(a+b+) Jk(a-b-) Jk(a-b-) Jk(a-b-)	8 (38.1) 7 (33.3) 6 (28.6) 0 (0) 0 (0) 0 (0)	JK*01/JK*01 JK*02/JK*02 JK*01/JK*02 - ³ - ³	Jk(a+b-) Jk(a-b+) Jk(a+b+) Jk(a-b-) Jk(a-b-) Jk(a-b-)	8 (38.1) 7 (33.3) 6 (28.6) 0 (0) 0 (0) 0 (0)
Duffy	FY*01 og FY*02 FY*02N.01 (eller FY*01N.01) ²	Fy ^a og Fy ^b Fy(a-b-)	Fy(a+b-) Fy(a-b+) Fy(a+b+) Fy(a-b-)	2 (9.5) 10 (47.6) 9 (42.9) 0 (0)	FY*01/FY*01 FY*02/FY*02 FY*01/FY*02 - ³	Fy(a+b-) Fy(a-b+) Fy(a+b+) Fy(a-b-)	2 (9.5) 10 (47.6) 9 (42.9) 0 (0)
MNS	GYPA*01 og GYPA*02 GYPB*03 og GYPB*04	M og N S og s	M+N- M-N+ M+N+ S+s- S-s+ S+s+	7 (33.3) 5 (23.8) 9 (42.9) 3 (14.3) 10 (47.6) 8 (38.1)	GYPA*01/GYPA*01 GYPA*02/GYPA*02 GYPA*01/GYPA*02 GYPB*03/GYPB*03 GYPB*04/GYPB*04 GYPB*03/GYPB*04	M+N- M-N+ M+N+ S+s- S-s+ S+s+	7 (33.3) 5 (23.8) 9 (42.9) 3 (14.3) 10 (47.6) 8 (38.1)

¹ k-antigenet er ikke serologisk typet
² Ved enkelte kombinasjoner av nærliggende SNP'er kan Ery Q® ikke skille mellom alternative haplotyper. Mer enn én underliggende allelkombinasjon kan derfor forklare den rapporterte genotypen.
³ Allel ikke detektert

TABELL 2. Sammenligning av feno- og genotyping fra 23 blodgiverprøver for hovedantigenene i Rh-blodtypesystemet ved bruk av Ery Q® RH kit.

Blodtype-system	Alleler	Antigener	Serologisk resultat	Antall (%)	Genotyping	Predikerte fenotyper	Antall (%)
Rh	RHD*01 RHD*01N.01	D	D+ D-	18 (78.3) 5 (21.7)	RHD*01/- ¹ RHD*01N.01/RHD*01N.01	D+ D-	18 (78.3) 5 (21.7)
	RHCE*C og RHCE*c	C og c	C+c- C-c+ C+c+ C ^w + C ^w -	3 (13) 8 (34.8) 12 (52.2) 3 (13) 20 (87)	RHCE*C/RHCE*C RHCE*c/RHCE*c RHCE*C/RHCE*c RHCE*C ^w /- ¹ - ⁴	C+c- C-c+ C+c+ C ^w + C ^w -	1 (4.3) ² 8 (34.8) 11 (47.8) ³ 1 (4.3) ² 20 (87)
	RHCE*E og RHCE*e	E og e	E+e- E-e+ E+e+	0 (0) 17 (73.9) 6 (26.1)	RHCE*E/RHCE*E RHCE*e/RHCE*e RHCE*E/RHCE*e	E+e- E-e+ E+e+	0 (0) 17 (73.9) 6 (26.1)

¹ Ifølge LABEX kan Ery Q® ikke fastslå zygositet for RHD eller RHCE.
² To prøver serologisk typet som C+ og Cw+ ga inkonklusive genotyper. Ved enkelte kombinasjoner av nærliggende SNP'er kan Ery Q® ikke fastsette haplotype, slik at mer enn én allelkombinasjon kan forklare genotypen. Produsenten rapporterer derfor kun påviste SNP'er i slike tilfeller.
³ En prøve serologisk typet til C+ og Cw+ ble etter genotyping predikert som kun Cw+.
⁴ Allel ikke detektert.

og intervjuer, og gjennomførte deskriptiv, tematisk og kvantitativ innholdsanalyse av dataene (5). To ulike metoder ved to ulike tidspunkt ble benyttet.

- I 2022 ble et anonymt nettbasert spørreskjema med åpne spørsmål benyttet (www.nettskjema.no). Informert samtykke for anonyme undersøkelser ble

inkludert i spørreskjemaet. Rekrutteringsstrategien var bred forespørsel via e-post til fagnettverket Rådgivende utvalg for immunologi og transfusjonsmedisin i NITO BFI, samt til studieledere ved bioingeniørutdanningene med oppfordring om å videresende til praksisfelt innen transfusjonsmedisin. E-posten for rekruttering inneholdt informasjon og len-

ke til spørreundersøkelsen i nettskjema.no. Spørreundersøkelsen var anonymisert, og det ble ikke registrert direkte eller indirekte personidentifiserbare opplysninger. Datahåndtering og tematisk analyse av spørreskjemaet (2022) ble utført ved bruk av Microsoft Excel.

- I 2025 ble det gjennomført strukturer, individuelle telefonintervjuer.

TABELL 3. Svake- og partielle D-typer identifisert ved bruk av Ery Q[®] kit Svak D og Partiell D i ti blodgiverprøver. Serologiske resultater viste reaksjonsstyrke $\leq 2+$.

Rh(D)-varianter	Antall (%)
Svak D type 1	3 (30%)
Svak D type 2	2 (20%)
Svak D type 3	1 (10%)
Partiell D type RHD*DVI.2	4 (40%)

En ringerunde ble utført til syv utvalgte blodbanker i Norge basert på geografisk spredning. Valg av deltakende blodbanker var formålsstyrt for å sikre geografisk og organisatorisk representativitet i Norge. Datainnsamlingen inkluderte sykehus fra ulike deler av landet (Haukeland universitetssjukehus, St. Olavs hospital, Stavanger universitetssjukehus, Sykehuset Innlandet, Sykehuset Østfold, Sørlandet sykehus og Universitetssykehuset Nord-Norge) for å fange variasjon i praksis og utfordringer på tvers av regioner. Utvalget reflekterer bevisst en blanding av større universitetssykehus og regionale sykehus for å ivareta variasjon i størrelse, opptaksområder og organisering av blodbanktjenester. De forespurte personene fikk muntlig informasjon om studien, og det ble innhentet spesifisert muntlig samtykke. Det ble ikke registrert direkte eller indirekte personidentifiserbare opplysninger. Data ble behandlet i form av notat. Notater ble gjengitt til respondenten som bekreftet innholdet før intervjuet ble avsluttet.

For begge metodene (2022/2025) ble følgende spørsmål inkludert i spørreskjema/intervjuguide: Hvor mange prøver har behov for RBC-genotyping i løpet av et år hos dere? Har dere RBC-genotyping implementert ved deres sykehus i dag? Hvis ja, hvilken metode benytter dere? Hvis nei, hvor sender dere prøver for RBC-genotyping? Vurderer dere å implementere RBC-genotyping lokalt i fremtiden? Hvorfor/hvorfor ikke? En fullstendig oversikt over alle spørsmålene er tilgjengelig i tabell S2 (tilgjengelig i nettkomplett).

Resultater

RBC-genotyping ved bruk av Ery Q[®]

Blodtypeantigener i Kell-, Kidd-, Duffy- og MNS-systemene

Totalt ble 21 blodgivere genotypet ved bruk av Ery Q[®] kitet KKD/MNS for anti-

genene K, Jk^a, Jk^b, Fy^a, Fy^b, M, N, S og s. Det ble ikke funnet avvik mellom genotyping og tidligere serologisk typing (tabell 1). Ikke-templat-kontrollene viste ingen fluorescenssignal i q-PCR-analysen. Den interne amplifikasjonskontrollen viste fluorescenssignal i hver av multiplex PCR-reaksjonene.

Blodtypeantigener i Rh-systemet

Totalt ble 23 blodgivere genotypet for antigenene D, C, c, E og e ved bruk av Ery Q[®] RHkit. Feno- og genotypene av D, C, c, E og e antigener er presentert i tabell 2. Resultatene viste 100 % samsvar mellom RhD/E feno- og RHD*01/RHCE*E genotyper. Én prøve, serologisk typet som C+ og C^w+, ble etter genotyping predikert som kun C^w+ fenotype. I to andre prøver, begge serologisk typet som C+ og C^w+, var genotypingen inkonklusiv for C og C^w antigenene. For disse tre prøvene kunne ikke Ery Q[®] skille mellom mulige allelkombinasjoner på haplotypenivå og dermed ikke fastsette en entydig genotype (personlig kommunikasjon fra LABEX).

I tillegg ble ti blodgivere genotypet for svak- og partiell D ved bruk av Ery Q[®] kitene for svak D og partiell D. RBC-genotyping av disse ti blodgiverne, serologisk RhD-typet med reaksjonsstyrke $\leq 2+$, viste at tre (30 %) var svak D type 1, to (20 %) var svak D type 2, og én (10 %) blodgiver var svak D type 3. De resterende fire (40 %) prøvene utgjorde partiell D type RHD*DVI.2 (tabell 3).

Kartlegging blant blodbanker i Norge

Syv respondenter fullførte anonym spørreundersøkelse i 2022, og syv respondenter deltok i en etterfølgende kartlegging via telefonintervju i 2025. Fordi undersøkelsen i 2022 var anonym, foreligger det ingen mulighet for å verifisere om noen av respondentene deltok i begge studiene. Presentasjonen av resultatene er strukturert tematisk, og omtales som følgende: (i) omfang av RBC-genotyping, (ii) kliniske indikasjoner, (iii) betydningen av svartid, (iv) implementering, (v) erfaringer med ulike kit, og (vi) fremtidige behov.

Omfang av RBC-genotyping: Resultatene fra spørreundersøkelsen i 2022 viste at respondentene estimerte færre enn 12 prøver for RBC-genotyping per år, med unntak av én respondent som rapporterte et behov for 100–200 prøver per år. I tele-

fonintervjuene i 2025 rapporterte blodbankene et årlig antall prøver som varierte fra cirka 10 til 250 (figur 2).

Kliniske indikasjoner for RBC-genotyping: I spørreundersøkelsen fra 2022 oppga respondentene blant annet følgende kliniske indikasjoner for RBC-genotyping: (i) nylig transfunderede pasienter, (ii) autoantistoffer, (iii) hemoglobinopatis (for eksempel talassemi eller sigdcellesykdom), (iv) daratumumab-behandling, særlig ved positiv DAT, (v) svake antigenuttrykk og (vi) inkonklusive serologiske resultater. Kliniske indikasjoner ble ikke spesifikt undersøkt i telefonintervjuene i 2025.

Betydningen av svartid for RBC-genotyping: Respondentene fra spørreundersøkelsen i 2022 rapporterte at svartid for RBC-genotyping ofte er viktig for å kunne transfundere utvidet fenotypelikt blod. Fem av syv respondenter mente at lang svartid kan påvirke pasientbehandlingen. Konsekvensene kan tolkes både spesifikt, for eksempel som økt risiko for alloimmunisering, og mer overordnet som forsinket eller ikke tilstrekkelig tidsriktig pasientbehandling. Telefonintervjuene i 2025 bekreftet at respondentene opplevde kortere svartid som viktig, og dette ble trukket frem som en viktig årsak til å vurdere lokal implementering av RBC-genotyping.

Implementering av RBC-genotyping: Resultatene fra spørreundersøkelsen i 2022 viste at ingen av respondentene utførte RBC-genotyping lokalt, men sendte prøver til andre sykehus. Blant dem som oppga hvor prøvene ble sendt, ble Nasjonalt referanselaboratorium for immunhematologiske utredninger ved OUS angitt. Telefonintervjuene i 2025 viste at to av syv blodbanker har implementert RBC-genotyping. Ved én av disse brukes Ery Q[®] i rutinen, mens den andre planlegger å gå over til Ery Q[®] i 2026. I tillegg planlegger ytterligere én blodbank å implementere RBC-genotyping med Ery Q[®] i løpet av 2026. Hovedårsakene til lokal implementering er oppsummert på bakgrunn av respondentenes utsagn. Respondentene rapporterte kortere svartid, redusert risiko for alloimmunisering – og forbedret kostnadseffektivitet som de viktigste driverne.

Erfaringer med Ery Q[®]: Telefonintervjuene i 2025 avdekket erfaringer med Ery

ST. OLAVS HOSPITAL UNIVERSITETSSYKEHUSET I TRONDHEIM

Analysere ca. 250 prøver (både pasienter og blodgivere) for RBC-genotyping i løpet av et år. Sykehuset har hatt RBC-genotyping implementert siden 2016. De skal nå erstatte ID CORE XT (Progenika) med Ery Q® (BAG). Erfaringene med Ery Q® har så langt vært positive. Fordelene inkluderer kort analysetid (ca. 70 minutter), lavere kostnader sammenlignet med ID CORE XT, IVDR-godkjenning, samt fleksibilitet til å velge hvilke kit som skal analyseres. En ulempe kan være at enkelte antigener som ID CORE XT typer ut, ikke detekteres av Ery Q®. I tillegg har de gitt tilbakemelding til leverandøren om forbedringsmuligheter knyttet til programvaren.

HELSE BERGEN Haukeland universitetssjukehus

Sender få prøver i året til OUS for RBC-genotyping. Utfører ikke RBC-genotyping selv. Ønsker å implementere RBC-genotyping lokalt, men ingenting er konkretisert, bestemt eller besluttet. Viktige argumenter for å implementere RBC-genotyping er å ha mulighet til å type ut gravide med svak RhD, utredning av antistoff og pasienter med autoantistoff. Det er en fordel å ha en nærhetsanalyse, tidsfaktor er viktig – forsendelse av prøver tar tid. I tillegg, muligheten til å kunne analysere flere prøver.

HELSE STAVANGER Stavanger universitetssjukehus

Sender ca. 50 prøver i løpet av året for RBC-genotyping til OUS. Utfører ikke RBC-genotyping selv, men vurderer å implementere RBC-genotyping lokalt i fremtiden. De oppgir som årsaker et ønske om å unngå prøvesending og oppnå kortere svartid. Det koster å sende prøver til et annet sykehus.

UNIVERSITETSSYKEHUSET NORD-NORGE DAVVI-NORGGA UNIVERSITEHTABUOHCEVIESSU



Sender ca. 12 prøver i året til OUS for RBC-genotyping. Utfører ikke RBC-genotyping lokalt, men vurderer å implementere RBC-genotyping i fremtiden. De ser behovet, men det er blant annet en kostnadsvurdering. En av fordelene ved implementering er muligheten til å genotype hele blodgiverkorpset, noe som vil forenkle prosessen med å finne blod til pasienten ved forekomst av en del irregulære antistoffer.

SYKEHUSET INNLANDET

Sender ca. 10 prøver i løpet av året for RBC-genotyping til OUS. Utfører ikke RBC-genotyping selv. Har vurdert å innføre RBC-genotyping, men det er ikke på agenda per dags dato. Det er et økonomisk spørsmål.

SYKEHUSET ØSTFOLD

Analysere 20-30 prøver for RBC-genotyping per år. Sykehuset har RBC-genotyping implementert. Hovedårsakene til implementering er kortere svartid og økt pasientsikkerhet ved blodtransfusjon. De benytter Ery Q® (BAG) i rutinen. De oppgir at Ery Q® passer til deres bruk siden de sjeldent setter opp mer enn én prøve, hovedsakelig ø-hjelpsprøver. Det er ønskelig å få koblet PlexTyper® software til blodbankdatasystemet.

SØRLANDET SYKEHUS

Sender ca. 50 prøver for RBC-genotyping per år til OUS. Sykehuset skal implementere Ery Q® (BAG) i løpet av 2026. Hovedårsaken til implementering oppgis å være raskere svartid. Metoden skal brukes på pasienter med DAT og multitransfunderte pasienter for å være sikrere ved valg av blod. Så langt har de gode erfaringer med Ery Q®, det fremstår som brukervennlig. Programmet PlexTyper® ser greit ut, med påvist eller ikke påvist. De planlegger å koble PlexTyper® til blodbankdatasystemet, men i begynnelsen må resultater legges inn manuelt. De påpeker at det må opparbeides mer kompetanse, og at eventuelle problemprøver må sendes til OUS.

FIGUR 2. Kartlegging av RBC-genotyping ved utvalgte sykehus i Norge. Figuren viser svarene fra en kartlegging gjennomført i 2025, der syv blodbanker i Norge deltok i individuelt telefonintervju. Spørsmålene i undersøkelsen fokuserte på antall analyserte prøver, bruk og implementering av RBC-genotyping, samt fremtidige planer for lokal implementering. For en fullstendig oversikt over spørsmålene, se tabell S2. Modifisert figur hentet fra <https://snl.no/Nord-Norge> (CC BY NC SA 3.0).

Q[®] testkit. Metoden ble vurdert som brukervennlig, med fordeler som kort analysetid (cirka 70 minutter), lavere kostnader, IVDR-godkjenning og fleksibilitet i valg av kit. Samtidig ble det rapportert om enkelte begrensninger, blant annet at PlexTyper[®]-programvaren ikke skiller mellom A1- og A2-blodtyper, men automatisk forutsetter at A1 er til stede. Det ble også påpekt at enkelte antigener som kan genotypes ved hjelp av ID CORE XT (Progenika), ikke dekkes av Ery Q[®].

Perspektiver rundt fremtidens behov: Resultatene fra spørreundersøkelsen i 2022 viste at seks av syv respondenter vurderte å etablere RBC-genotyping ved sitt helseforetak. Utvidet typing av erytrocyttantigener hos blodgivere og redusert svartid ble fremhevet som hovedårsaker til å vurdere implementering. Samtidig rapporterte fire av syv respondenter mangel på tilstrekkelig kompetanse innen genotyping av erytrocytter som en utfordring: én ønsket å bygge opp kompetanse, to var usikre på mulighetene for kompetansebygging, og én vurderte mulighetene som gode, blant annet gjennom videreutdanning. Én respondent oppga å ha delvis kompetanse, mens to oppga å ha nødvendig kompetanse og instrumenter for RBC-genotyping.

Telefonintervjuene med syv utvalgte blodbanker i 2025 viste at tre blodbanker uttrykte ønske om å etablere RBC-genotyping lokalt i fremtiden. Videre fremkom det at blodbanker som allerede benytter Ery Q[®] ønsker å koble programvaren PlexTyper[®] til blodbankdatasystemet for automatisk overføring av svar, men oppgir at dette foreløpig må gjøres manuelt.

Diskusjon

Metoder og resultater

Generelt sett er serologisk metode veletablert, kostnadseffektiv og integrert i dagens transfusjonsmedisin. Metoden har imidlertid begrensninger, blant annet ved tilfeller av autoantistoff (7) og lavt uttrykt antigen, som kan gi svake eller falskt negative reaksjoner (2). RBC-genotyping har ikke disse begrensningene.

I denne studien ble Ery Q[®] evaluert som komplementær til rutinemessig fenotyping av erytrocyttantigener ved hjelp av serologiske metoder. Resultatene viste godt samsvar for antigenene K, Jk^a,

Jk^b, Fy^a, Fy^b, M, N, S og s. Fenotypene k+, Fy(b+w) og S-U+w ble ikke sammenlignet med genotyperesultater.

I tillegg var det 100 % samsvar mellom genomisk og serologisk typing av RhD/E antigener. Én prøve var serologisk typet til C+ og C^w+. Ery Q[®] predikerte C^w+ fenotype, men kunne ikke avklare om prøven også uttrykte C antigenet, ettersom metoden ikke kunne skille mellom de aktuelle allelkombinasjonene på haplotypenivå. I to andre prøver, som også var serologisk typet til C+ og C^w+, var genotypingen inkonklusiv. Fenotypen ble predikert som enten C+ og C^w+ eller kun C^w+. Ery Q[®] kunne heller ikke skille mellom mulige allelkombinasjoner på haplotypenivå for disse prøvene, og dermed ikke fastsette en entydig genotype (personlig kommunikasjon fra LABEX).

Genotyping av ti serologisk svake RhD typer viste at 60 % av blodgiverne ble genotypet som enten svak RhD type 1, 2 eller 3. De resterende 40 % ble genotypet som partiell RhD type RHD*DVI.2 (tabell 3). Svak og partiell RhD kan ikke differensieres serologisk og er en av utfordringene ved bruk av serologisk metode (8). De fleste partielle D'er types som D positiv serologisk, mens enkelte partielle D'er som har få epitoper (f.eks. RHD*DVI.2) gir svak reaksjonsstyrke (9). Individer med partiell D, hvorav RHD*DVI er den vanligste, produserer ofte anti-D ved eksponering på villtype (konvensjonelt eller normalt) D-antigen (10). Identifisering av individer med svak D type 1, 2 og 3 ved hjelp av RBC-genotyping er viktig siden de ikke danner anti-D når de utsettes for RhD positive erytrocytter. De kan dermed behandles som RhD positive (10). Kvinner i fertil alder med svak D type 1, 2 og 3 vil heller ikke trenge anti-D immunglobulin (RhD-profylakse) i forbindelse med svangerskap eller RhD positive trombocyttransfusjoner (11). Det finnes flere D-varianter som kommersielle kit ikke genotyper. Kitene inkluderer et forhåndsdefinert sett med alleler, og D-varianter med lavere forekomst i populasjonen er ikke tatt med. Ytterligere metoder, som DNA-sekvensering, kan være nødvendig for å type ut sjeldne varianter.

I denne studien ble Ery Q[®] vurdert som brukervennlig, med fordeler som begrenset manuell håndtering (cirka 1,5 time) og fleksibilitet til å kombinere ulike kit i én

kjøring, avhengig av hvilke antigener som er av interesse. Metoden krever et qPCR-instrument, noe som ofte er tilgjengelig i molekylærbiologiske laboratorier. Per i dag er Ery Q[®] kun validert for et begrenset utvalg av qPCR-instrumenter. PlexTyper-programvaren foretar automatisk analyse av Ery Q[®]-resultatene. En utfordring med automatisk analyse er knyttet til operatørens manglende innsyn i rådata og tolkningsalgoritmer, noe som preger forutsettningene for kvalitetssikring. Operatøren har ikke innsyn i hvordan tolkningsalgoritmene er utviklet for å omforme scoringsresultatene til genotyper. Resultater fra analysen og predikerte fenotyper var tilgjengelige i form av skriftlige svarrapporter. I fravær av automatisk opplasting av disse dataene til det lokale blodbankdatasystemet, er manuell dataregistrering nødvendig- noe som representerer en potensiell feilkilde.

Den anonyme spørreundersøkelsen avdekket i 2022 at ingen av respondentene utførte RBC-genotyping. Imidlertid vurderte flere implementering i fremtiden, med begrunnelse i fordelene ved utvidet fenotyping av blodgivere og redusert svartid. Måltrettet kartlegging utført i 2025 viste at genteknologiske metoder er, eller planlegges implementert, ved tre av syv sykehus. Tre andre vurderte fremtidig implementering, mens ett sykehus ikke hadde planer om dette. Et genotypet blodgiverkorps ble fremhevet som en viktig fordel, da det kan bidra til å identifisere blodgivere som er antigen-negative for klinisk relevante antigener, inkludert enkelte høyfrekvente antigener. Dette vil være særlig nyttig for transfusjon av fenotypelike erytrocyttkonsentrater til spesielt utsatte pasienter, der målet er å redusere risikoen for alloimmunisering (12, 13), selv om immunisering ikke kan forhindres hos alle pasienter.

Undersøkelsen avdekket i 2022 at tre av syv respondenter oppgir å ha kompetanse eller delvis kompetanse innen RBC-genotyping. Denne typen genotyping krever omfattende kunnskap om blodtyper, blodtypesystemer og deres molekylære bakgrunn. Selv om metoder som Ery Q[®] tilbyr programvare med automatisk prediksjon av fenotyper, er det nødvendig å tolke de molekylære og serologiske dataene med forsiktighet (11).

Svakheter og mangler

Denne studien har enkelte begrensninger. Studien benyttet kun kommersielle kit fra én produsent, og i fremtidige studier anbefaler vi å teste og sammenlikne kommersielle kit fra ulike produsenter med hensyn til kostnader, analysetid og resultat kvalitet.

Undersøkelsen fra 2022 har et svakt datagrunnlag da svarene var anonyme og ikke kunne kobles til spesifikke blodbanker. Dette begrenset muligheten for oppfølgingsspørsmål og ytterligere avklaringer. Derimot har undersøkelsen fra 2025 et mer robust datagrunnlag, da den ble gjennomført som telefonintervjuer med syv blodbanker, hvor svarene kunne knyttes til spesifikke helseforetak/blodbanker. Dette ga mer detaljert innsikt i lokale praksiser og erfaringer. For fremtidige studier anbefales det å etablere direkte kontakt og korrespondanse med hver enkelt blodbank, uten anonymisering, for å sikre bedre datakvalitet og mulighet for oppfølging ved behov for avklaringer.

Konklusjoner

Ery Q[®] muliggjør genotyping av flere erythrocyttantigener fra ulike blodtypesystemer i én kjøring, med lite manuelt arbeid. For å effektivisere prosessen ytterligere anbefales automatisk overføring av genotyperesultater til lokale blodbankdatasystemer. Respondentene som allerede har implementert Ery Q[®], og de som har testet den og planlegger implementering, vurderer metoden som nyttig for dem. De respondentene som vurderer å implementere RBC-genotyping understreker behovet for nøye vurdering av kompetanse, kostnader og nytte før en eventuell implementering. Videre studier er nødvendige

for å sammenlikne ulike kommersielle kit med hensyn til kostnader, analysetid og nøyaktighet i resultatene. Det er også behov for kost-nytte-vurderinger for å sikre at implementering av RBC-genotyping gir fordeler både for persontilpasset transfusjon og for ressursbruk i blodbankene. Samarbeid og dialog med relevante aktører, inkludert nasjonale ressurser og kompetansemiljøer, kan være verdifullt i prosessen med å etablere RBC-genotyping og legge til rette for kompetanseoverføring. ■

Takk til

Takk til overlege Karin Magnussen og til blodbankene i Sykehuset Innlandet for oppdraget, innsamling av blodprøver fra blodgivere og tilrettelegging for det praktiske laboratoriearbeidet. Takk til LABEX som leverte Ery Q[®] kit til rabattert pris og bistod med teknisk veiledning og opplæring knyttet til Ery Q[®]. LABEX var ikke involvert i studiens design, dataanalyse, tolkning av resultatene eller arbeid med manuskriptet.

Interessekonflikter

Forfatterne erklærer ingen interessekonflikter.

Forfatternes bidrag

HG, RCW og EE utformet og designet studien; HG samlet dataene, bidro med blodgiverprøver, utførte analysene. HG har laget første manusutkast, RCW, THAT og EE har bidratt med bearbeiding av manus, litteratur og revisjon av manuset. Alle forfatterne har lest og godkjent det endelige manuskriptet.

Referanser

- Li HY, Guo K. Blood Group Testing. *Front Med.* 2022;9:827619. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.827619>
- Daniels G. An overview of blood group genotyping. *Ann Blood.* 2023;8:3. <https://dx.doi.org/10.21037/aob-21-37>
- Lane WJ. Recent advances in blood group genotyping. *Ann Blood.* 2021;6:31. <https://dx.doi.org/10.21037/aob-21-8>
- BAG Diagnostics. Blood group real-time PCR typing: <https://www.bag-diagnostics.com/en/bloodgroup-real-time-pcr-typing.html> (22.05.2022).
- Doyle L, McCabe C, Keogh B, Brady A, McCann M. An overview of the qualitative descriptive design within nursing research. *J Res Nurs.* 2020;25(5):443–55. <https://doi.org/10.1177/1744987119880234>
- Dhawan H, Kumawat V, Marwaha N, Sharma R, Sachdev S, Bansal D, et al. Alloimmunization and autoimmunization in transfusion dependent thalassemia major patients: Study on 319 patients. *Asian J Transfus Sci.* 2014;8(2):84. <https://doi.org/10.4103/0973-6247.137438>
- Sapatnekar S, Figueroa PI. How do we use molecular red blood cell antigen typing to supplement pretransfusion testing? *Transfusion (Paris).* 2014;54(6):1452–8. <https://doi.org/10.1111/trf.12623>
- Stegmann TC, Veldhuisen B, Bijman R, Thuriak FF, Bossers B, Cheroute G, et al. Frequency and characterization of known and novel RHD variant alleles in 37 782 Dutch D-negative pregnant women. *Br J Haematol.* 2016;173(3):469–79. <https://doi.org/10.1111/bjh.13960>
- Daniels G. Variants of RhD – current testing and clinical consequences. *Br J Haematol.* 2013;161(4):461–70. <https://doi.org/10.1111/bjh.12275>
- Sandler SG, Chen LN, Flegel WA. Serological weak D phenotypes: a review and guidance for interpreting the RhD blood type using the RHD genotype. *Br J Haematol.* 2017;179(1):10–9. <https://doi.org/10.1111/bjh.14757>
- Sandler SG, Flegel WA, Westhoff CM, Denomme GA, Delaney M, Keller MA, et al. It's time to phase in RHD genotyping for patients with a serologic weak D phenotype. *Transfusion (Paris).* 2015;55(3):680–9. <https://doi.org/10.1111/trf.12941>
- Flegel WA, Gottschall JL, Denomme GA. Implementing mass-scale red cell genotyping at a blood center. *Transfusion (Paris).* 2015;55(11):2610–5. <https://doi.org/10.1111/trf.13168>
- Kulkarni S, Choudhary B, Gogri H, Sharma J, Madkaikar M. Red cell antigen phenotypes in blood donors & thalassaemia patients for creation of red cell antigen-matched inventory. *Indian J Med Res.* 2020;152(3):273–9. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_1199_18

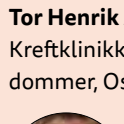
Om forfatterne



Hanne Greaker, bioingeniør, senioringeniør, Institutt for bioteknologi, Universitetet i Innlandet (INN)



Robert C. Wilson, professor, Institutt for bioteknologi, Universitetet i Innlandet (INN)



Tor Henrik Andersen Tvedt, overlege, Kreftklinikken, Avdeling for blodsykdommer, Oslo universitetssykehus



Elisabeth Ersvær, førsteamanuensis, Institutt for bioteknologi, Universitetet i Innlandet (INN)