

Transmurale Richtlijn Erythrocytenimmunisatie en zwangerschap



Afspraken tussen verloskundigen die lid zijn van het VSV Zwolle en de maatschap vrouwenartsen Zwolle en Meppel en tweedelijns verloskundigen.

Auteurs:

H.M. Knol, gynaecoloog-perinatoloog

Julie Rombaut, gynaecoloog i.o.

Lida Groot Jebbink - Postmus, verloskundige 1^{ste} lijn

In overleg met Estelle Mulder, kinderarts-neonatoloog en Mei-Nga Smit-Wu, kinderarts

Inleiding

In Nederland komen jaarlijks circa 100 zwangerschappen voor waarbij maternale antistoffen gericht tegen foetale erythrocyten een ernstige bedreiging vormen voor het (ongeboren) kind.

Ernstige foetale anemie treedt vooral op bij Anti-D, Anti-K en Anti-c, maar kan zich ook voordoen bij Anti-E, Anti-Fy, Anti-Jk en enkele zeer zeldzame immunisaties.

Irregulaire erythrocytenantistoffen (IEA) worden gevormd doordat niet-eigen erythrocyten met een andere bloedgroep in de circulatie van de zwangere terecht komen. In het 1ste trimester van de zwangerschap wordt gescreend op de eventuele aanwezigheid van IEA. Er zijn verschillende types van irregulaire erythrocytenantistoffen. Antistoffen tegen Rh-D antigeen leiden het vaakst tot hemolytische ziekte van de pasgeborene. Maar ook antistoffen tegen andere bloedgroepen kunnen dit veroorzaken. Rh-c negatieve vrouwen die zwanger zijn van een Rh-c positief kind lopen het risico om tijdens de zwangerschap antistoffen tegen Rh-c te maken (anti-c). Deze antistoffen worden vaak pas laat in de zwangerschap gevormd.

Preventie

- Door toediening van humaan anti-D-immunoglobuline (anti-D) aan D-negatieve vrouwen na expositie aan D-positieve erythrocyten (zie Tabel 1, blz. 7).
- Toediening bij voorkeur binnen 48 uur na expositie (tot 13 dagen nog bewezen zinvol maar minder effectief, aanbevolen tot 28 dagen na expositie. Dit wordt aangehouden door internationale literatuur).
- 1000 IE anti-D neutraliseert ca 20 ml D positief bloed.

Achtergrond

Bloedgroepen

Bloedgroepsystemen zijn gebaseerd op de antigenen die tot expressie komen op het membraan van erythrocyten. Antigenen bestaan uit eiwitten, koolhydraten, vetten of combinaties hiervan. Erythrocyten kunnen meerdere antigenen tegelijk tot expressie brengen. De naam bloedgroep betekent letterlijk dat een bepaald erythrocytenantigeen slechts bij een bepaalde groep mensen voorkomt. Er zijn meer dan 300 bloedgroepen bekend. We kunnen de bloedgroepsystemen en bloedgroep-antigenen onderscheiden in een paar hoofdgroepen

- a) ABO
- b) Rhesus, waaronder antigenen D, C, c, E en e
- c) Andere bloedgroepsystemen; o.a. Kell, Duffy, Kidd, MNSs, Lewis.

Bloedgroepantistoffen

Blootstelling van mensen aan lichaamsvreemde antigenen kan leiden tot vorming van antistoffen, dit heet immunisatie. Als de antistoffen zich richten tegen antigenen op erythrocyten, spreken we van erythrocytenimmunisatie. Zo is het mogelijk dat mensen na een bloedtransfusie antistoffen gaan vormen tegen bloedgroepantigenen die wel in donorbloed aanwezig zijn maar niet in eigen bloed. Bloedgroepantistoffen kunnen ook ontstaan tijdens de zwangerschap, als erythrocyten van het kind in de bloedbaan van de moeder terechtkomen. Indien het kind een andere bloedgroep heeft dan de moeder, kan haar immuunsysteem antistoffen gaan produceren tegen de bloedgroepantigenen van het kind. De immunogeniciteit verschilt per bloedgroep. Het risico bestaat dat erythrocyten waartegen de antistoffen gericht zijn worden afgebroken of gehemolyseerd.

- a) ABO bloedgroepsysteem

In het plasma zijn van nature antistoffen aanwezig tegen de antigenen die bij het individu ontbreken. We noemen deze antistoffen regulaire antistoffen. Ze ontstaan in de loop van het eerste levensjaar als gevolg van immunisatie door darmbacteriën die ook A- en B- antigenen bevatten. De van nature voorkomende antistoffen tegen antigenen van het ABO-systeem zijn van het type immunoglobuline M (IgM). IgM-antistoffen zijn ongeveer 5x zo groot als IgG-antistoffen en passeren de placenta niet.

- b) Rhesus-bloedgroepsysteem

RhD

Rhesus-D-positief zijn betekent dat men drager is van het RhD-antigeen op zijn of haar erythrocyten. Rhesus-D-negatieven hebben het RhD-antigeen niet (homozygoot voor de deletie)

Andere Rhesus-bloedgroepen

Er zijn ongeveer 50 verschillende Rhesusantigenen bekend. De belangrijkste andere antigenen zijn C, c, E, e. Deze zijn veel minder immunogeen dan het RhD-antigeen, in afnemende immunogeniciteit: c, E, C en e. Vooral de Rhesus-antigenen c en E kunnen een rol spelen bij het ontstaan van de hemolytische ziekte van de foetus en pasgeborene.

Irregulaire Rhesus-antistoffen

Rhesus antistoffen komen meestal van nature niet voor in het menselijk bloed. Rhesus-antistoffen ontstaan pas als de betreffende persoon is blootgesteld aan Rhesus-antigenen door bloedtransfusie of zwangerschap. Rhesus-antistoffen noemen we daarom irregulaire antistoffen. Aangezien zij de placenta kunnen passeren, kunnen ze tijdens de zwangerschap en na de geboorte leiden tot verhoogde bloedafbraak bij foetus/pasgeborene.

c) Andere bloedgroepsystemen

Kell

Van alle andere bloedgroepsystemen is Kell het meest immunogeen. De K bloedgroep komt bij 9% van de Kaukasische populatie voor. Het K-antigeen is een glycoproteïne die zich op het erythrocytenmembraan bevindt. Het K-antigeen wordt al heel vroeg, bij foetussen van 10 weken gevonden. In het navelstrengbloed zijn de K-antigenen volledig ontwikkeld. Antistoffen gericht tegen K-antigenen zijn meestal IgG en kunnen dus de placenta passeren. K antistoffen hechten zich aan erythrocyten maar ook aan erythroblasten wat enerzijds leidt tot hemolyse en anderzijds wordt de bloedaanmaak geremd. Hierdoor kan al vroeg in de zwangerschap ernstige foetale anemie optreden.

Duffy

Duffy antigenen zijn altijd aanwezig bij Kaukasiërs (Fy^a -positief of Fy^b -positief of voor beide positief), bij 60% van de negroïde mensen zijn beide antigenen afwezig (Fy^a -negatief en Fy^b -negatief). Duffy is de receptor voor de malariaparasiet en het niet hebben van Duffy antigenen heeft in malariagebieden een evolutionair voordeel gehad.

Zwangerschapsimmunisatie

Zwangerschapsimmunisatie betekent dat de moeder antistoffen gemaakt heeft tegen een bloedgroepantigeen dat niet op haar eigen erythrocyten aanwezig is maar wel op die van de foetus. Meestal zijn deze maternale antistoffen al voor de zwangerschap gemaakt (eerdere zwangerschap of bloedtransfusie) Als deze maternale antistoffen de placenta kunnen passeren (IgG) kunnen ze het bloed van de foetus afbreken.

Bloedgroepantistoffen tijdens de zwangerschap

Tijdens de zwangerschap kunnen geringe hoeveelheden bloed van het kind in de circulatie van de moeder terechtkomen (= foetomaternale transfusie). De kans hierop stijgt naarmate de zwangerschap vordert. Slechts bij 3% van de vrouwen bevinden zich meer dan minimaal 0,01ml foetale cellen in de bloedbaan in het eerste trimester in tegenstelling tot het derde trimester waar we dit zien bij 46% van de vrouwen. Na de bevalling zijn cellen van het kind bij 64% van de vrouwen aantoonbaar. Kleine hoeveelheden geven geen aanleiding tot antistofvorming (foetale cellen worden snel verwijderd door het reticulo-endotheliale systeem), bij een grote hoeveelheid bloed van een niet-compatibele bloedgroep in de circulatie van de moeder, wordt het immuunsysteem van de moeder wel gestimuleerd tot antistofproductie. Dit proces heet allo-immunisatie. De moeder heeft zelf geen last van IEA.

Als de maternale antistoffen de placenta kunnen passeren (IgG) en gericht zijn tegen antigenen op de erythrocyten van het kind, kunnen de antistoffen leiden tot een versnelde bloedafbraak bij het kind. Bij ernstige afbraak kan hemolytische ziekte van de foetus en pasgeborenen (HZFP) ontstaan.

Antistoffen tegen ABO-bloedgroepen

- Over het algemeen van de IgM klasse, welke de placenta niet passeren
- IgG anti-A en B: postpartum milde expressie met hyperbilirubinemie als enige manifestatie.

Antistoffen tegen RhD-antigenen

- Sterk immunogeen
- Kans dat RhD-negatieve vrouw anti-RhD-antistoffen maakt na de geboorte van RhD-positief kind is zonder profylaxe: 7-10%
- Leidt vaak tot ernstige HZFP

Antistoffen tegen Rhc-antigenen

- Bij aanwezigheid van maternale Rhc-antistoffen en een Rhc-positieve foetus: kans op HZFP 10%
- Rhc-antistofvorming kan soms pas laat in de zwangerschap optreden!
- Het kan gaan om nieuwe antistoffen maar ook om antistoffen waarbij een titerstijging optreedt door boostering.

Antistoffen tegen andere bloedgroepsystemen

- Prevalentie 1.5-2.5% van alle zwangerschappen
- Kell meest immunogeen
- Kans op mismatch is klein: 91% van de zwangeren zijn Kell negatief en in slechts 9% van de gevallen is de partner positief (meestal heterozygoot). Kans dat een K-negatieve vrouw zwanger is van K-positief kind ligt rond 5%
- K-antistoffen worden gedetecteerd in de IEA-screeningstest
- Afbraak van foetale erythrocyten en onderdrukking van aanmaak van erythrocyten door zich aan K-positieve voorlopercellen van de rode bloedcellen te binden. Dit resulteert al snel in bloedarmoede bij de foetus. Omdat hemolyse hier niet op de voorgrond staat, is het bepalen van bilirubine-extinctie in vruchtwater GEEN betrouwbare methode voor de diagnostiek van foetale anemie. In dergelijke gevallen wordt volledig gevaren op echoscopische diagnostiek met meting van de Vmax in arterie cerebri media.
- Treedt vaak al vroeg in de zwangerschap op (16-20wk)

Hemolytische ziekte van foetus en pasgeborene

Gevolgen voor de foetus

Chronische hemolyse resulteert in bloedarmoede bij de foetus. Om dit te compenseren gaat de foetus naast het beenmerg ook op andere plaatsen bloed aanmaken. Dit gebeurt vooral in de lever en milt wat leidt tot hepatosplenomegalie. Er kunnen dan jonge erythroblasten in de bloedbaan komen. Indien deze extra bloedaanmaak tekort schiet, wordt de afbraak niet meer gecompenseerd en ontstaat er anemie bij de foetus. Ter compensatie gaat het foetale hart extra arbeid verrichten met toename van de cardiac output en cardiomegalie als gevolg. Er vindt een redistributie plaats van het bloed naar de vitale organen en de foetus spaart energie. Bij ernstige foetale ziekte ontstaat hydrops foetalis, vochtophoping in weefsels en lichaamsholtes.

Gevolgen voor de pasgeborene

Naast bloedarmoede en bloedafbraak hebben pasgeborene ook verhoogde concentraties bilirubine in het bloed. Die verhoogde concentraties worden tijdens de zwangerschap gecompenseerd doordat het ongeconjugeerde bilirubine in de circulatie van de moeder terecht komt en haar lever zorgt voor conjugatie. Na de geboorte kan het bilirubine niet snel genoeg geconjugueerd en uitgescheiden worden waardoor de baby geel gaat zien.

Als er sprake is van verhoogde bloedafbraak tgv IEA, komt er een veel grotere hoeveelheid bilirubine vrij dan normaal. Binnen 6-12u na de geboorte kunnen snel stijgende bilirubine concentraties soms al ernstige gevolgen hebben. Bilirubine is toxisch voor hersenweefsel. Bij volwassenen kan bilirubine het hersenweefsel niet bereiken door de bloed-hersenbarrière, bij pasgeborene echter is deze nog enige tijd verhoogd doorlaatbaar. Hierdoor kan het ongeconjugeerde bilirubine zich bij een ernstige hyperbilirubinemie afzetten in het hersenweefsel, dit wordt kernicterus genoemd. Dit leidt tot neurologische schade.

Screening tijdens de zwangerschap

Voor week 13:

- ABO-bloedgroep + screening IEA
- Aanwezigheid RhD antigeen (NL: circa 16% RhD-negatief, waarvan ongeveer 40% zwanger van RhD-negatief kind)
- Aanwezigheid Rhc antigeen (NL circa 18% Rhc negatief)

Vanaf week 27

- Screening Rhc- negatieve zwangeren op IEA.
- Screening RhD-negatieve zwangeren: IEA + foetale RhD-typering

Week 30

- RhD-negatieve zwangere met RhD-positief kind: toediening anti-RhD immunoglobulinen.
- Indien in week 29 van de zwangerschap geen uitslag van foetale RhD-typering bekend is, krijgt een RhD negatieve moeder in week 30 anti-RhD-Ig toegediend

Meerling

- Uit de foetale RhD-typering is niet op te maken hoeveel van de kinderen RhD-positief zijn.
- Bij meerling (zowel mono- als bichoriaal) met positieve foetale rhesus D in week 27: bij 30 weken 1000IE anti-D toedienen
- Geboorte: RhD-bloedgroep bepalen uit navelstrengbloed.
- Als de beide kinderen bloedgroep RhD-positief hebben, krijgt de moeder 2000IE anti-RhD-Ig toegediend. Als drie of meer kinderen bloedgroep RhD-positief hebben, hangt het beleid af van de uitslag van de Kleihauertest.

Zwangerschapsimmunisatie: monitoring en behandeling

1. Laboratorium



Klinisch belang

- Specificiteit antistoffen: IgG of IgM antistoffen en tegen welk antigeen
- Aan-of afwezigheid van antigeen bij de vader
 - Niet aanwezig bij de vader: geen risico op HZFP
 - Vader homozygoot voor antigeen: foetus antigeen positief.
 - Vader heterozygoot voor antigeen: foetale typering
 - Middels celvrij foetaal DNA-materiaal in het bloed van de moeder
 - Betrouwbaar voor: RhD-, c-, C- en E- antigenen en voor K.
 - Andere antigenen? Vruchtwaterpunctie overwegen
- Bepalen concentratie antistoffen in maternaal plasma
 - Kans op versnelde afbraak stijgt met het stijgen van de antistofconcentratie bij moeder
- ADCC test: vaststellen van hemolytische activiteit; goed gevalideerd igv D-antistoffen

Wanneer verwijzen naar 2^{de}/3^{de} lijn?

- ⇒ Zodra het vaststaat dat het om antistoffen gaat met een verhoogd risico op HZFP (RhD-, K- of Rhc-antistoffen) en de vader positief is voor het betreffende antigeen (of niet getypeerd kan worden), zijn controles door de tweede lijn geïndiceerd. Bij alle andere antistoffen het advies van Sanquin meenemen en afstemmen met de 2e lijn wat het vervolgbeleid zal zijn.
- ⇒ Indien ADCC verhoogd is bij de overige antistoffen, d.w.z. >10%, waarbij de kans op ernstige hemolyse gering is. (zie figuur 1: flowchart, blz. 8)
- ⇒ I.g.v. zeldzame antistoffen tegen antigenen met een zeer hoge frequentie in de populatie. (HFA) Dit in kader van eventuele transfusieproblematiek.

2. Monitoring van de foetus (2^{de} lijns pathologie)

Detectie van foetale anemie als gevolg van hemolyse.

ADCC

- D-antagonisme
 - o 0-10%: geen ernstige hemolyse
 - o 10-50% geringe tot matige hemolyse
 - o 50—80% matig tot ernstige hemolyse
 - o > 80% ernstige tot zeer ernstige hemolyse
- Non D-antagonisme
 - o $\geq 30\%$: verdenking ernstige hemolyse
- Herhaling op geleide van het advies van Sanquin
 - o Kans op hemolyse gering: eenmalige herhaling 30wk
 - o ADCC $\geq 50\%$ igv anti-D en $\geq 30\%$ igv anti-K, anti-c, anti-E of andere specificiteit of recente significante titerstijging: Controles in samenwerking met LUMC
 - o ADCC $> 80\%$: herhaling niet zinvol \Rightarrow 3^{de} lijn/ LUMC

Echoscopie

- Het echoscopisch onderzoek dient wekelijks verricht te worden bij patiënten met ADCC waarden boven de kritische titer (50% bij anti-D, 20% bij anti-K en $> 10\%$ bij anti-c).
Beoordeel:
 - o Teken van hydrops
 - o Cardiomegalie en afname hartcontractiliteit (minder sensitief en late manifestatie)
 - o Hepato- en splenomegalie

Echoscopische doppler Vmax in ACM

- De anemische foetus heeft een relatief snelle bloedstroom door toename van de cardiac output van het hart en afname van de viscositeit van het bloed.
- Meest betrouwbaar is de Vmax in de ACM (sensitiviteit 88%, specificiteit 82%)
- Matig tot ernstige anemie: stroomsnelheden boven 1,5MoM (zie figuur 2, blz. 9)
- Bij ADCC-waarden of titer uitslagen boven de afkapwaarden: wekelijks echoscopie met beoordeling Vmax in ACM
- Bij verdenking op foetale anemie kan men besluiten tot cordocentese om het hemoglobinegehalte te bepalen, over het algemeen in combinatie met intra-uteriene transfusie. Voor deze ingreep dient patiënte te worden verwezen naar het LUMC te Leiden, na telefonisch overleg: tel. 071-5261706.

CTG:

Bij ernstige anemie kan een deceleratief of een sinusoidaal patroon gezien worden, maar dit is een laat symptoom en dus niet geschikt als diagnosticum.

Intra-uteriene bloedtransfusies

- Mogelijk vanaf 16 weken zwangerschapsduur
- Foetaal bloed wordt afgenomen ter bepaling foetale hemoglobinegehalte. Als er sprake is van anemie volgt direct intra-uteriene transfusie.
- Mogelijk in het LUMC
- Kans op complicaties: 1-2%

Behandeling

- Intra-uteriene bloedtransfusie is noodzakelijk bij ernstige erythrocytenimmunisatie. Dit is mogelijk vanaf een zwangerschapsduur van 17 tot 36 weken. Bij verdenking op ernstige foetale anemie voor 36 weken dient de zwangere verwezen te worden naar het LUMC voor intra-uteriene therapie

3. Voorzorgen rond de partus

Partus o.l.v. 1^{ste} lijn:

- Geen specifieke voorzorgsmaatregelen

Partus o.l.v. 2^{de} lijn

Tijdstip van de baring

- Termineren van de zwangerschap vanaf 37-38 weken, omdat de voorspellende waarde van de diagnostische hulpmiddelen in de à terme periode afneemt en de kans op foetomaternale transfusie toeneemt.

Partus

- Continue CTG bewaking.
- Bij een partus kinderartsen op de hoogte brengen vanwege het reserveren van bloed voor de neonat, kans op wisseltransfusie en opname.
- Postnatale anti-D toediening vindt plaats op geleide van de prenatale D-typing van het kind.
- Bij bestaande immunisatie hoeft geen anti-D te worden gegeven.
- Er is een uitzondering gemaakt voor meerlingen. Hierbij dient toch nog postpartum navelstrengbloed afgenomen te worden om de bloedgroep te bepalen. Als bij een tweeling beide kinderen bloedgroep rhesus D positief hebben, dan krijgt de moeder post partum 2000 IE anti-D Ig toegediend.

Opvang neonat

Beleid is vooraf gemaakt in de Rooiboekbespreking (2-wekelijks overleg perinatoloog en kinderarts) Onafhankelijk van de ernst van de te verwachten hemolyse moet bij elke neonat navelstrengbloed worden afgenomen om het volgende te bepalen:

- Volledig bloedbeeld + reticulocyten
- Bloedgroep-Rhesus, directe Coombs, irregulaire antistoffen

Indien geen ernstige hemolyse te verwachten is (ADCC < 50% bij RhD; ADCC < 30% bij overige antistoffen):

- Kinderarts icc postpartum en in principe observatie op kraamafdeling
- Controle bilirubine vanaf de geboorte, wordt afgesproken door de kinderarts
- Fototherapie op indicatie

Indien ernstige hemolyse te verwachten is (ADCC ≥ 50% bij RhD; ADCC ≥ 30% bij overige antistoffen):

Postnataal: gericht op behandeling van door hemolyse ontstane hyperbilirubinemie en anemie

- Navelstrengbloed afnemen voor bepaling bilirubine (totaal en geconjugeerd), ASAT, ALAT, gammaGT, LDH en albumine. Bloedgroep, bloedbeeld en Coombs zullen bij de neonat zelf afgenomen worden.
- Direct postpartum opname op NICU-afdeling voor bilirubine controle a 3 uur, intensieve fototherapie en ruim vocht
- Monitor en saturatiemeter
- Door persisterende hemolyse kan anemie blijven bestaan tot 3 maanden na de geboorte. Hiervoor vervolg en zo nodig erythrocytentransfusie.
- Overweeg antenataal een consult neonatoloog om de ouders vooraf te informeren

Zie ook Landelijke aanbeveling 'Bloedgroepantagonisme 2017 (Versie 2)' van de NICU op iProva.

Tabel 1: Indicaties voor toediening van anti-D aan rhesus-negatieve zwangeren***Indicaties voor toediening van anti-D aan rhesus-negatieve zwangeren***

<i>Risicofactoren foetomaternale transfusie en sensibilisatiemoment</i>	<i>Dosis anti-D</i>
Vlokkentest of amniocentese < 26 weken	375 IE
Abortuscurretage	375 IE
Abortus completus ¹	375 IE
Extra-uteriene graviditeit	375 IE
Evacuatie mola hydatiforma	375 IE
Partus immaturus, abortus provocatus, zwangerschapsbeëindiging > 20 weken	1000 IE
Vlokkentest of amniocentese > 26 weken, cordocentese	1000 IE
In de 30 ^e week zwangerschap indien rhesus D positieve foetus	1000 IE
Uitwendige versie (poging), indien rhesus D positieve foetus	1000 IE
Bloedverlies 2 ^e / 3 ^e trimester, indien rhesus D positieve foetus	1000 IE
Post partum bij RhD-positief kind (in geval van sectio caesarea, manuele placentaverwijdering, fundusexpressie, meerlinggraviditeit is mogelijk een hogere dosis nodig) ²	1000 IE
Stomp buiktrauma in de graviditeit ²	1000 IE
Intra-uteriene vruchtdood ²	1000 IE
Neonatale anemie ten gevolge van foetomaternale transfusie ²	Bereken de dosis anti-D
Transfusie (of transplantatie) met materiaal van RhD-positieve donor ²	Bereken de dosis anti-D

¹ IGZ- Bulletin 1998: ondergrens van 10 weken amenorroeduur. Als instrumentatie heeft plaatsgevonden, is er geen ondergrens.[14]

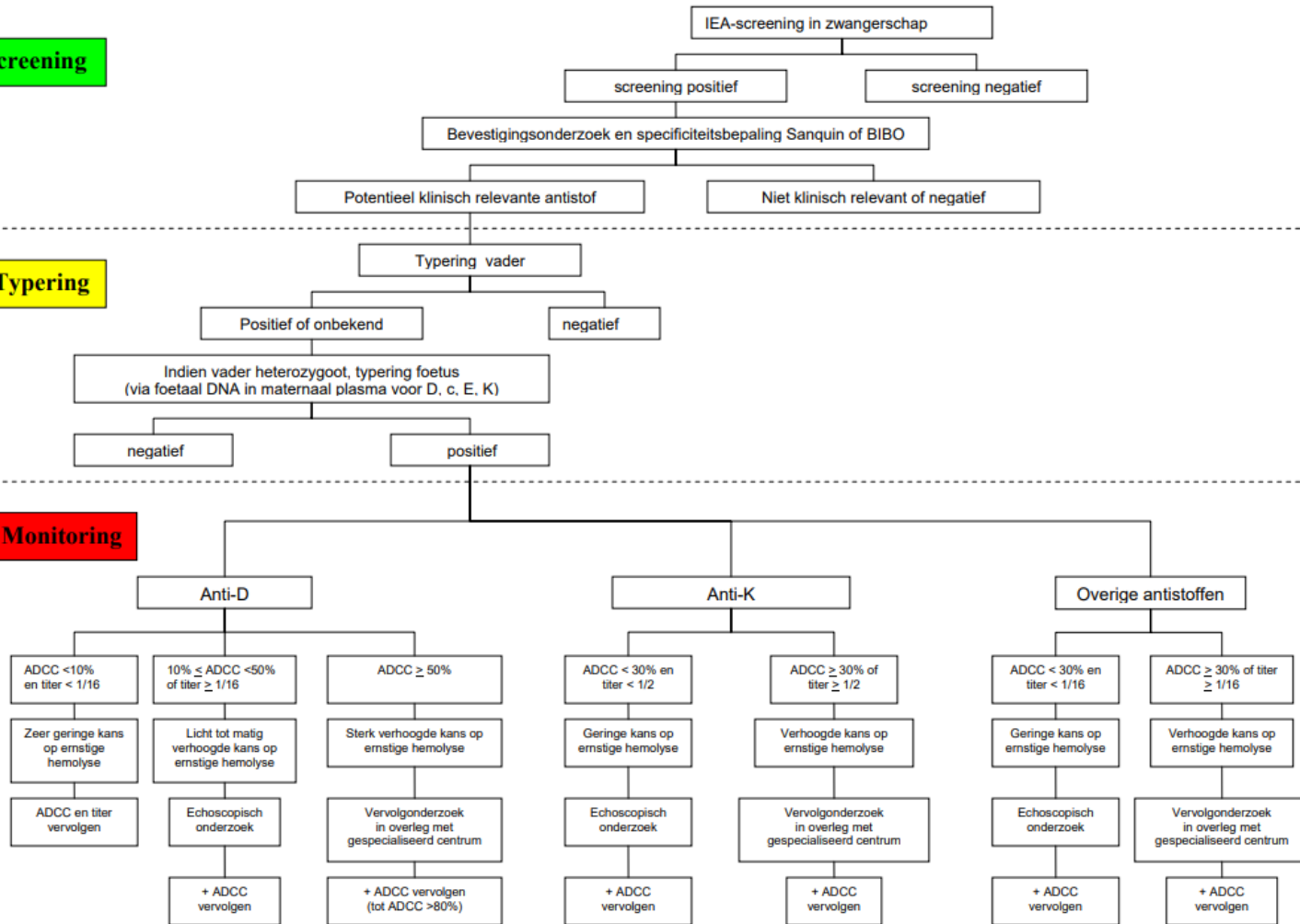
² Vóór anti-D-toediening wordt aanbevolen de mate van FMT te objectiveren (bv. met de Kleihauer-Betketest). Bij FMT > 20 ml dient men de anti-D-dosis te berekenen (1000IE per 20 ml D positief bloed met een hematocriet van 50 %) [1, 35]. Bij tweelingen een dubbele dosis toedienen als beide foetus rhesus D positief zij (www.rivm.nl/pns/downloads).

Figuur 1: Flowchart IEA

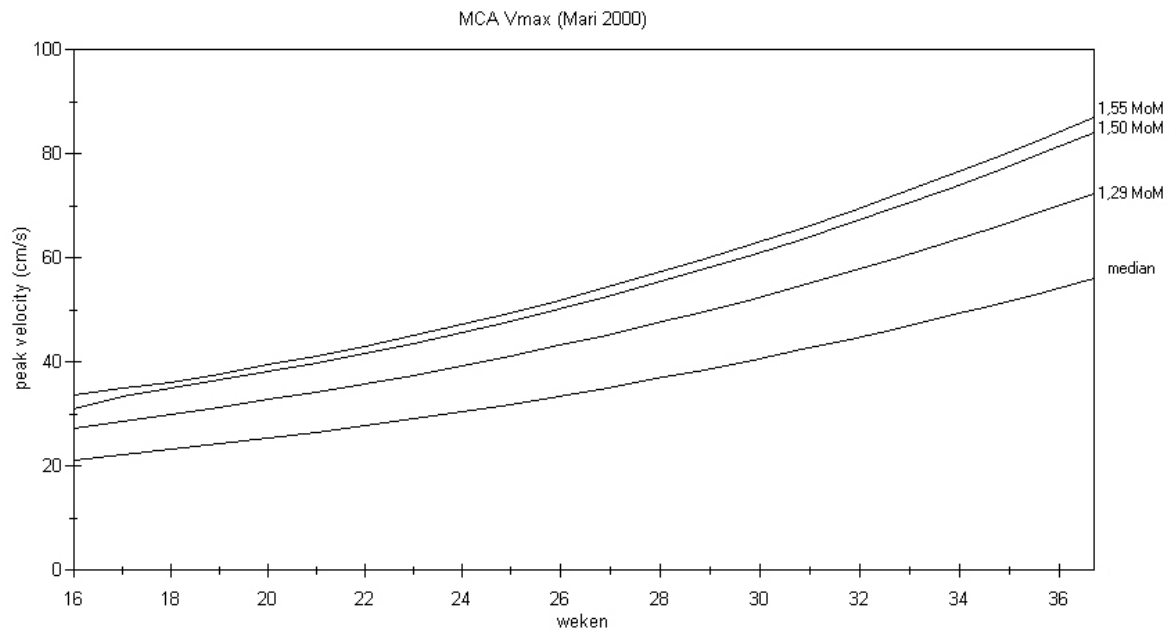
I. Screening

II. Typering

III. Monitoring



Figuur 2: MCA Vmax



Literatuurlijst

Protocol Kindergeneeskunde iProva: Bloedgroepantagnoïsmen 2017 Landelijke aanbeveling (Versie 2)

NVOG protocol Erytrocytenimmunisatie en zwangerschap versie 2.1

The management of women with red cell antibodies during pregnancy, RCOG Green-top Guideline no 65. May 2014

RIVM Reader deskundigheidsbevordering PSIE (februari 2011)