

# ERYTHROCYTENIMMUNISATIE EN ZWANGERSCHAP

Versie 2.1

Verantwoording

NVOG

# 1. Omschrijving van het probleem

In Nederland komen jaarlijks circa 100 zwangerschappen voor waarbij maternale antistoffen gericht tegen foetale erythrocyten een ernstige bedreiging vormen voor het (ongeboren) kind. Er is een nationale strategie ontwikkeld voor preventie, screening en behandeling van erythrocytenimmunisatie. Doel van deze richtlijn is aan te geven:

- bij wie preventief anti-D Immunoglobuline gegeven dient te worden,
- bij wie screening op irregulaire erythrocytenantistoffen dient plaats te vinden,
- welke testen dienen te worden verricht bij een afwijkende screeningsuitslag,
- wanneer naar een gespecialiseerd centrum dient te worden verwezen voor nadere intra-uteriene
- diagnostiek en eventuele behandeling,
- bij welke bevindingen het kind geboren en neonataal behandeld dient te worden.

## 2. Analyse van de beschikbare kennis

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

### 2.1 Pathofysiologie

Tijdens de zwangerschap kunnen door de moeder gevormde erythrocytenantistoffen van de IgG klasse de placenta passeren en aan de erythrocyten van de foetus binden. Dit kan leiden tot bloedcelafbraak (hemolyse) bij de foetus of bij de pasgeborene; het ziektebeeld dat op kan treden wordt hemolytische ziekte van de foetus en pasgeborene genoemd (HZFP). Om praktische redenen worden drie hoofdgroepen als oorzaak van HZFP onderscheiden: een ABO antagonisme door anti-A of anti-B als gevolg van een verschil in ABO bloedgroep tussen moeder en kind, HZFP veroorzaakt door anti-rhesus-D (verder genoemd anti-D) en HZFP veroorzaakt door andere erythrocyten antistoffen dan anti-D. Anti-A en anti-B antistoffen komen van nature voor en worden reguliere antistoffen genoemd, alle andere typen antistoffen worden pas gevormd na blootstelling aan 'vreemde erythrocyten' en worden irregulaire antistoffen genoemd.

ABO antagonisme: Anti-A of anti-B antistoffen zijn grotendeels van de IgM klasse en bereiken de foetus niet. Door anti-A of anti-B van de IgG klasse veroorzaakte hemolyse is ante partum doorgaans niet van belang, onder meer omdat A- en B-antigenen op de foetale rode cel minder tot expressie komen dan bij de pasgeborene en de volwassene [1] en wordt derhalve hier buiten beschouwing gelaten. Ernstige neonatale hyperbilirubinemie door anti-A of anti-B komt wel voor.

HZFP als gevolg van D en niet-D antistoffen: Ondanks preventieve maatregelen van rhesus-D-sensibilisatie (verder D genoemd), zoals het in 1969 ingevoerde programma van toediening van anti-D Immunoglobuline (Ig) postpartum en in risicosituaties voor foetomaternale transfusie en het in 1998 ingevoerde programma van anti-D Ig profylaxe bij 30 weken, worden in Nederland nog jaarlijks ongeveer 170 zwangerschappen gecompliceerd door de aanwezigheid van immunisatie met anti-D [2]. Verder zijn er jaarlijks ongeveer 380 zwangerschappen met maternale non-D erythrocytenantistoffen, onder andere anti-K, anti-c en anti-E. [3] Deze erythrocytenimmunisatie leidt tot destructie van met antistoffen beladen foetale erythrocyten. Destructie treedt voornamelijk extravasculair op door fagocytose en door antistofafhankelijke cellulaire cytotoxiciteit (ADCC). [4] Door bloedafbraak stijgt de bilirubineconcentratie in foetaal bloed. Kernicterus op basis van foetale hyperbilirubinemie komt echter niet voor, omdat bilirubine via de placenta geklaard wordt in de moederlijke circulatie. De foetale hyperbilirubinemie ten gevolge van rode cel afbraak leidt wel (via onbekende weg) tot toename van de bilirubineconcentratie in vruchtwater. [5] Het proces van foetale bloedafbraak leidt verder tot extramedullaire hematopoëse (zich onder meer uitend in hepatosplenomegalie). Indien de mate van bloedafbraak de aanmaak te boven gaat ontstaat foetale anemie. Ernstige foetale anemie treedt vooral op bij anti-D, anti-K en anti-c, maar kan zich ook voordoen bij anti-E en andere rhesusantistoffen (anti-e, C, Cw) [3, 6], en enkele andere zeer zeldzame immunisaties [1,7,8,36]. Foetale anemie kan leiden tot hydrops foetalis en sterfte. Neonatale hyperbilirubinemie kan leiden tot kernicterus. Alhoewel placentapassage van irregulaire antistoffen reeds vóór een zwangerschapsduur van 14 weken plaatsvindt, is deze pas vanaf 14 weken van klinische betekenis. Foetale sterfte door bloedgroepenimmunisatie is vanaf 16 weken beschreven. Vooral de K-immunisatie kenmerkt zich door een vroeg optreden en snel progressief beloop. Omdat bij K-immunisatie tevens remming van de hematopoëse optreedt is bilirubinebepaling in vruchtwater minder betrouwbaar voor vroegtijdige detectie van anemie [9]. Immunisatie kan optreden na expositie aan lichaamsvreemde antigenen door:

- foetomaternale transfusie (FMT): de kans op passage van foetale erythrocyten naar de moeder neemt toe met de zwangerschapsduur; risicofactoren vergroten de kans op foetomaternale transfusie (zie tabel 1);
- iatrogene transfusie: transfusie van alleen op ABO/D en niet op c-, E- en K-antigeen geselecteerde rode bloedcellen en trombocyten is een voorname factor voor het ontstaan van non-D irregulaire antistoffen [10];
- niet-bloedgroepcompatibele orgaantransplantatie (onder andere nier, bot).

## 2.2 Preventie van anti-D immunisatie

In Nederland zijn ongeveer 16% van alle zwangeren rhesus negatief. Primaire preventie van D-immunisatie is mogelijk door intramusculaire toediening van humaan anti-D-immunoglobuline (anti-D Ig) aan D-negatieve vrouwen na expositie aan D-positieve erythrocyten (zie tabel 1). De anti-D Ig moet bij voorkeur binnen 48 uur na de expositie worden toegediend. Routine postnatale profylaxe met anti-D Ig bij D-negatieve zwangeren reduceert de kans op immunisatie van 14,7% naar 1,6% [11]. Toediening van anti-D Ig later dan 48 uur na de expositie is waarschijnlijk minder effectief, maar nog tot 13 dagen na expositie bewezen zinvol en wordt tot een maand na expositie aanbevolen [12,13]. De gegeven hoeveelheid anti-D Ig moet voldoende zijn. Er kan van worden uitgegaan dat 1000 IE anti-D Ig 20 ml D positief volbloed (= 10 ml erythrocytenconcentraat) neutraliseert. Het is aannemelijk dat bij ongeveer 0,5% van de bevallingen een FMT > 20 ml voorkomt. In geval van FMT > 20 ml is een hogere (> 1000 IE) dosis anti-D Ig nodig. De Hoofdinspecteur voor de Gezondheidszorg en de Voorzitter van de Ziekenfondsraad adviseerden in 1998 om die reden bij D-negatieve zwangeren een Kleihauer-Betketest, niet alleen in geval van een anemisch kind en intra-uteriene vruchtdood, maar ook in geval van keizersnede, manuele placentaverwijdering, meerlingzwangerschap of fundusexpressie [14]. De Kleihauer-Betketest is echter bewerkelijk en de logistiek er omheen moeizaam. Bovendien zal zelfs bij volgen van het advies nog ongeveer de helft van de massieve (> 20 ml) FMT's gemist worden omdat deze buiten de genoemde risicogroepen optreden [15]. Het betreffende advies wordt daarom in de praktijk slecht geïmplementeerd. In sommige klinieken wordt flowcytometrie verricht in plaats van de Kleihauer-Betke. [16] In het RIVM draaiboek prenatale en neonatale screening wordt inmiddels geadviseerd na tweelinggeboorte een dubbele dosis Anti-D Ig te geven indien beide kinderen rhesus D positief zijn (www.rivm.nl/pns). In het geval dat de Kleihauer-test in het lokale laboratorium niet wordt verricht, bestaat de mogelijkheid het bloedmonster hiervoor naar Sanquin Diagnostiek te sturen.

Behalve op indicatie (zie tabel 1) werd sinds 1 juli 1998 aan alle D-negatieve zwangeren in de 30e week 1000 IE anti-D Ig als routineprofylaxe gegeven [14]. Routine antenatale profylaxe in het derde trimester reduceert de kans op immunisatie van ongeveer 1,5% naar 0,2% [17]. Deze reductie geldt voor alle D-negatieve zwangeren, ongeacht de pariteit. [18]. De halfwaardetijd van extern toegediend anti-D Ig in het bloed van de zwangere vrouw bedraagt 3 weken [23,24]. Na antenatale anti-D-Ig-toediening mag gedurende ongeveer 10 weken een beschermend effect worden verwacht (voor FMT < 20 ml) [19]. Bij risicofactoren (zie tabel 1) en na de geboorte van een D-positief kind dient men opnieuw anti-D Ig toe te dienen. Vaginaal bloedverlies in de zwangerschap is geen erkende risicofactor [11], maar in recente richtlijnen van ACOG en RCOG wordt wel geadviseerd anti-D Ig te geven bij bloedverlies [19,20]. Gedurende een periode van enkele maanden na de anti-D-Ig toediening kan een screeningstest op antistoffen zowel bij de moeder (indirecte antiglobulinetest) als bij het kind (directe antiglobulinetest) een (zwak) positieve uitslag geven. Wanneer vaststaat dat al D-immunisatie is opgetreden, heeft toediening van anti-D Ig geen zin meer. Anti-D Ig is een bloedproduct en wordt in Nederland geleverd door Sanquin Plasmaproducten. De kans dat via anti-D Ig ernstige infecties worden overgedragen is extreem klein [21,22]. Vanaf 1 juli 2011 is de preventie van anti-D immunisatie als volgt aangepast:

- in week 27 (niet eerder)([www.rivm.nl/pns](http://www.rivm.nl/pns) of <http://www.rivm.nl/pns/downloads/bloedonderzoek/index.jsp>) wordt bloed van rhesus-D negatieve zwangeren naar Sanquin gestuurd voor foetale D-typering (foetaal DNA in maternaal plasma) en herhaling van de screening op irregulaire antistoffen.
- indien de foetus hierbij rhesus D-positief blijkt (ongeveer 60% van de bepalingen) wordt vervolgens bij 30 weken 1000 IE anti-D Ig toegediend.
- ook postnatale toediening vindt plaats op geleide van de prenatale D-typering van het kind.
- postpartum D-typering in navelstrengbloed is dan niet langer nodig. Navelstrengbloed dient toch nog te worden afgenomen en naar Sanquin gestuurd te worden tot oktober 2012. Dit is vanwege validatie van de prenatale bepaling.
- er is een uitzondering gemaakt voor meerlingen. Hierbij dient toch nog postpartum navelstengbloed afgenomen en in het lokale laboratorium de bloedgroep bepaald te worden. Als bij een tweeling beide kinderen bloedgroep rhesus D positief hebben, dan krijgt de moeder post partum 2 ampullen 1000 IE anti-D Ig toegediend. Ook als bij prenatale D-typering de foetussen negatief bleken, moeten tijdens de evaluatieperiode (tot oktober 2012) de bloedgroepen nog in het lokale laboratorium bepaald te worden. Bij hogere (> 2) meerlingen dient een Kleihauer test verricht te worden.

Voor de preventie van het ontstaan van andere (non-D) irregulaire erythrocytenantistoffen is in de CBO richtlijn Bloedtransfusie sinds 2004 het advies opgenomen om voor transfusie aan alle meisjes en vrouwen jonger dan 45 jaar K-negatief bloed te selecteren. Niettegenstaande het huidige primaire preventieprogramma kan in sommige gevallen toch immunisatie optreden, ten gevolge van:

- spontane niet-herkende FMT tijdens de zwangerschap; dit betreft zowel D als andere antigenen (met name c, E en K); met de invoering (in juli 1998) van de routine anti-D-Ig-profylaxe bij 30 weken mag een verdere afname van D-immunisaties verwacht worden.
- niet toedienen van anti-D Ig: bijvoorbeeld door ongecontroleerde graviditeit, foutieve D-typering in het laboratorium, administratieve fout, vergeten, principiële weigering van toediening anti-D Ig door de patiënt,
- dosering anti-D Ig te laag bij onverwacht grote FMT. (er zijn 1000 IE anti-D Ig nodig per 20 ml D positief bloed met een hematocriet van 50 %)
- transfusie met niet-c-, E- en/of K- (negatief of) compatibele erythrocyten of trombocyten,
- transplantatie.

## 2.3 Screening

Sinds juli 1998 worden alle zwangeren bij het eerste bezoek in elke zwangerschap onderzocht op ABO-bloedgroep/D-type en op de aanwezigheid van irregulaire erythrocytenantistoffen. Bij de D-negatieve zwangeren werd deze antistofbepaling bij 30 weken herhaald, vóórdat de routine antenatale anti-D Ig werd gegeven [14]. Inmiddels is de tweede irregulaire erythrocytenantistoffen screening vervroegd naar 27 weken en wordt antenatale anti-D enkel nog bij rhesus D positieve foetus gegeven. Per 1 juli 2011 is de screening voor anti-c uitgebreid. Het eerste bloedonderzoek (bij voorkeur voor week 13) wordt uitgebreid met de bepaling van de rhesus c bloedgroep. Vervolgens worden alle rhesus c negatieve zwangeren (ongeveer 18% van de Nederlandse zwangeren) in week 27 opnieuw gescreend op irregulaire erythrocytenantistoffen.

## 2.4 Diagnostiek

### Bevestiging

Zodra antistoffen zijn gevonden kan gehandeld worden volgens de flowchart van [figuur 1](#). Als eerste stap dient bloed van de screenings-positieve vrouw ingezonden te worden naar Sanquin Diagnostiek te Amsterdam of het BIBO (Bijzonder Instituut voor Bloedgroepen Onderzoek) te Groningen. Indien het serumonderzoek bij Sanquin of BIBO wederom positief is zal het klinisch belang van de antistoffen verder worden vastgesteld door:

- het bepalen van de specificiteit van de antistoffen,
- het bepalen van de aan- of afwezigheid van het betreffende antigeen bij de vader,
- het bepalen van de concentratie van de antistoffen in maternaal plasma door middel van titratie,
- het vaststellen van de hemolytische activiteit met behulp van de ADCC-test (zie verder).

Zodra vaststaat dat het om antistoffen gaat met een verhoogd risico op HZFP en de vader positief is voor het betreffende antigeen (of niet getypeerd kan worden), zijn controles door de tweede lijn (gynaecoloog) geïndiceerd. De absolute waarde van een antistoftiter correleert matig met de mate van hemolyse bij de foetus of neonat. Bij titerstijging (> 2 stappen) moet men echter bedacht zijn op recente booster en daardoor op de mogelijkheid van toename van de hemolyse.

### Foetale bloedgroepypering

Indien de vader heterozygoot is voor het bloedgroepantigeen waartegen de moederlijke antistoffen gericht zijn, kan de foetale bloedgroep bepaald worden. In de meeste gevallen is dit mogelijk zonder invasieve ingreep. Typering op foetaal DNA in maternaal plasma is betrouwbaar voor D, c, E, en K en vindt bij voorkeur plaats bij een zwangerschapsduur van meer dan 12 weken [25]. Andere typering kunnen na amniocentese met DNA geïsoleerd uit amniocyten verricht worden. In het algemeen is het wenselijk om vóór het bepalen van de foetale typering overleg te plegen met het laboratorium erythrocytenserologie van Sanquin Diagnostiek.

### Obstetrische voorgeschiedenis en kliniek

Een volgend kind zal, indien het positief is voor het betreffende antigeen, meestal ernstiger zijn aangedaan dan het vorige. Een ernstig anemisch kind in de anamnese maakt derhalve de prognose ongunstiger. Tijdens een zwangerschap met risico op foetale anemie is afname van kindsbewegingen een alarmsignaal.

### ADCC-test

Een ADCC-test (antibody-dependent cellular cytotoxicity) met maternaal serum of plasma heeft voorspellende

waarde voor de te verwachten ernst van de hemolyse bij het kind. Voor D-antistoffen is het onderzoek goed gevalideerd [4].

Voor D-antagonisme is de volgende eenvoudige indeling bruikbaar: 0-10% geen ernstige hemolyse, 10-50% geringe tot matige hemolyse, 50-80% matige tot ernstige hemolyse, > 80% ernstige tot zeer ernstige hemolyse. Voor non-D irregulaire antistoffen wordt voor de ADCC-test een afkappunt van 30% gehanteerd voor verdenking op ernstige hemolyse ([zie figuur 1](#)) [3]. De ADCC-test wordt centraal voor Nederland uitgevoerd door Sanquin. Bij immunisatie met anti-D, c, E en K en voor sommige andere antistofspecificiteiten wordt geadviseerd de ADCC-test op geleide van het advies van Sanquin/BIBO regelmatig te herhalen. Voor die antistofspecificiteiten waarbij de kans op ernstige foetale hemolyse gering is zal Sanquin een eenmalige herhaling bij 30 weken zwangerschapsduur adviseren. Herhaling bij ADCC > 80% is niet zinvol. Indien de testuitslag wijst op mogelijk ernstige foetale hemolyse (ADCC  $\geq$  50% voor anti-D, ADCC  $\geq$  30% voor anti-K, anti-c, anti-E of andere specificiteit) of in geval van een recente significante titerstijging, dienen de verdere controles plaats te vinden in samenwerking met een gespecialiseerd centrum voor intra-uteriene therapie.

### **Echoscopisch onderzoek**

Hydrops foetalis is een teken van zeer ernstige foetale anemie; deze parameter is tevens geassocieerd met een slechtere prognose [26]. Deze slechtere prognose is de belangrijkste reden voor opsporing van foetale anemie vóór het ontstaan van hydrops. Bovendien gaat zeer ernstige foetale anemie slechts in ongeveer de helft van de gevallen gepaard met hydrops. Bruikbare echoscopische parameters voor detectie van foetale anemie, voordat er hydrops ontstaat, zijn:

- toegenomen maximale stroomsnelheden in de arteria cerebri media [27], de intra-abdominale vena umbilicalis en de aorta descendens; abnormale veneuze Dopplerflowpatronen [28],
- cardiomegalie en afname van de hartcontractiliteit,
- toegenomen miltomtrek en leverlengte bij de foetus [29].

De meest gebruikte echoscopische parameter is de piek systolische stroomsnelheid in de arteria cerebri media. Deze is relatief gemakkelijk te meten en heeft goede testkarakteristieken. Mari et al publiceerden in 2000 hun normaalwaarden. [27] Daarbij steeg de 1 MoM lijn van 20 cm/s bij een zwangerschapsduur van 15 weken naar 51 cm/s bij een zwangerschapsduur van 36 weken. De 1,5 MoM lijn loopt dan van 30 tot 78 cm/s ([zie figuur 2](#)). Van 111 foetussen met alloimmunisatie waren er 35 met matige tot ernstige anaemie en stroomsnelheden van meer dan 1,5 MoM. Van de 76 zonder of met slechts milde anaemie waren 5 boven en 71 onder de 1,5 MoM. In deze retrospectieve studie was de sensitiviteit dus 100% en de false positive rate 12%.

Om tijdige detectie van levensbedreigende anemie te garanderen, dient het echoscopisch onderzoek frequent (minstens éénmaal per week) herhaald te worden bij patiënten met ADCC-waarden of titer uitslagen boven de afkapwaarden ([zie figuur 1](#)).

### **Cardiotocografie**

Zelfs bij zeer ernstige anemie wordt meestal een normaal CTG waargenomen. In sommige gevallen van ernstige anemie wordt een deceleratief of sinusoïdaal patroon gezien.

### **Bepaling van de bilirubine-extinctie in vruchtwater volgens Liley**

Via amniocentese kan men een goede indruk krijgen van de mate van foetale hemolyse. Het vruchtwater moet afgeschermd worden van licht en vrij snel na afname worden geanalyseerd. In het laboratorium wordt via spectrofotometrie rechtstreeks (ofwel na omrekening uit de bilirubineconcentratie) de delta OD 450 bepaald. Deze delta OD 450 wordt dan in de Lileycurve geplott [7,30]. Vooral tussen de 27 en 36 weken geeft deze test een goede voorspelling van de ernst van foetale hemolyse. Bij delta OD 450-waarden in het bovenste derde van zone II en zeker in zone III zijn er aanwijzingen voor ernstige hemolyse [7,30]. De sensitiviteit voor ernstige foetale anemie bedraagt dan 97% (95%-CI 90-100) en de specificiteit 25% (95%-CI 6-57) [23]. Inherent aan deze invasieve ingreep zijn er risico's (foetomaternale transfusie en verergeren van immunisatie, infectie, vroeggeboorte, vruchtwaterverlies en bloedingen in buik en uteruswand).

In een prospectieve studie werd bij 165 foetus, waarvan 74 met ernstige anaemie, zowel de bilirubine extinctie na amniocentese, als de piek systolische snelheid in de arteria cerebri media met Doppler echoscopie gemeten.[31]. Amniocentese (invasief) had in deze studie een sensitiviteit van 76% en een specificiteit van 77%. Doppler (non-invasief) had een sensitiviteit van 88% en een specificiteit van 82%. De conclusie van de auteurs was dat Doppler meting van de piek systolische snelheid van de arteria cerebri media minstens zo nauwkeurig en bovendien veiliger is dan amniocentese.

### **Navelstrengpunctie**

Uit foetaal bloed dat bij cordocentese is verkregen, kan direct het hemoglobinegehalte worden bepaald. Naast de risico's van de amniocentese komen daar met de cordocentese nog bij: bradycardieën, bloedingen in de

gelei van Wharton (waardoor mogelijk compressie van een of meer navelstrengvaten) en verbloeding naar het vruchtwatercompartiment. Het risico op vitale complicaties ten gevolge van navelstrengpunctie in deze populatie is afhankelijk van ervaring en bedraagt 1,6 tot 2,6% [32,33]. Om het aantal puncties te beperken verdient het de voorkeur in dezelfde sessie een transfusie te verrichten. Zuiver diagnostische puncties kunnen het best vermeden worden.

## 2.5 Behandeling

### Intra-uterien

Met hulp van specifiek echoscopisch onderzoek, eventueel gecombineerd met bilirubinemeting in vruchtwater, is een goede selectie mogelijk van foetussen die intra-uteriene transfusies behoeven, voordat hydrops foetalis ontstaat. Gezien de geringe prevalentie van ernstig bloedgroepantagonisme in de zwangerschap is centralisatie van diagnostiek en behandeling een voorwaarde voor optimale resultaten. Het risico van de ingreep wordt in belangrijke mate bepaald door de amenorroe, de lokalisatie van de navelstrenginsertie en de ervaring van het behandelteam. Tussen 1988 en 1996 was in het LUMC de kans op een goede afloop van een zwangerschap waarin intra-uteriene transfusies (gemiddeld 3 per foetus) nodig waren 90%, mits de foetus niet ernstig hydropisch was [19,24]. Bij ernstige foetale hydrops daalde de kans op een goede afloop naar 55% [26,34]. De vroegst mogelijke intra-uteriene transfusie ligt rond de 16 weken. Intra-uteriene transfusies worden verricht tot rond 35 weken [32]. Door intra-uteriene behandeling na 32 weken kan met name winst worden geboekt in het vermijden van iatrogene vroeggeboorte (waarmee een dubbel probleem in de neonatale fase wordt voorkomen) en in het vermijden van een primaire sectio caesarea. Bij intra-uterien behandelde kinderen is de noodzaak tot neonatale wisseltransfusies verminderd, maar kunnen gedurende de eerste levensmaanden nog bloedtransfusies nodig zijn.

### Tijdstip van de baring

In het derde trimester van de zwangerschap neemt de kans op foetomaternale transfusie toe. Daardoor kan de ernst van de immunisatie toenemen. Bovendien wegen de nadelen van het intra-uteriene milieu (continu hemolyse, kans op ernstige anemie) in de à terme periode niet meer op tegen de voordelen. Tenslotte neemt in de à terme periode de voorspellende waarde van de diagnostische hulpmiddelen af. Daarom wordt in het algemeen geadviseerd de zwangerschap bij 37 weken te termineren. Slechts bij zeer lage activiteit van de immunisatie kan een afwachtend beleid worden gevoerd.

### Neonatale periode

Bij bloedgroepimmunisatie moet rekening worden gehouden met ernstige en snel optredende icterus neonatorum. Ante partum overleg met de kinderartsen, het ziekenhuislaboratorium, Sanquin Bloedbank en het ouderpaar kan logistieke en organisatorische problemen rond eventuele wisseltransfusies voorkomen. In het kader van de neonatale behandeling (maar ook voor de evaluatie van de antenatale zorg) is het nuttig navelstrengbloed af te nemen voor bepaling van de bloedgroep en het antigeen waartegen de moederlijke erythrocyten antistoffen gericht waren, directe antiglobulinetest en hemoglobineconcentratie. De bilirubinemie dient in de eerste levensdagen frequent te worden gecontroleerd. De zuigeling kan tot 3 maanden na de geboorte nog tekenen van anemie vertonen.

## 3. Conclusies en aanbevelingen

1. Bij alle zwangeren wordt bij de eerste controle bloedgroep- en D- en c-typing en een screening op irregulaire erythrocytenantistoffen aangeboden. (Niveau B)
2. Bij elk mogelijk sensibilisatiemoment ([zie tabel 1](#)) bij D-negatieve zwangeren wordt, zo mogelijk binnen 48 uur, anti-D Ig toegediend (tenzij er al verworven D-antistoffen in de circulatie aanwezig zijn). (Niveau B)
3. Bij D-negatieve en bij c-negatieve zwangeren wordt bij 27 weken het onderzoek op irregulaire antistoffen herhaald. Bij rhesus D negatieve zwangeren wordt tevens foetale D-typing verricht. Indien de foetus rhesus D positief is, wordt antenatale profylaxe met anti-D Ig toegediend. (Niveau B)
4. Na aantonen van irregulaire antistoffen met potentieel klinische betekenis wordt de ADCC-activiteit gecontroleerd op geleide van het advies van Sanquin/BIBO en tevens wordt regelmatig echoscopisch onderzoek verricht. (Niveau B)
5. Bij verdenking op ernstige foetale anemie vóór een zwangerschapsduur van 35 weken wordt de zwangere zo spoedig mogelijk verwezen naar een gespecialiseerd centrum voor intra-uteriene therapie. (Niveau D)



### 3.1 Belangrijke telefoonnummers

In Nederland vinden intra-uteriene transfusies plaats in het Leids Universitair Medisch Centrum: polikliniek prenatale diagnostiek en foetale behandeling: (071) 526 1803; stafsecretariaat obstetrie: (071) 526 28 96; verloskamers (071) 526 2853.

De ADCC-test en foetale bloedgroepantigeentyperingen worden in Nederland centraal uitgevoerd door Sanquin Diagnostiek, laboratorium voor erythrocytenserologie: (020) 512 33 73.

### 3.2 Aanpassing van beleid in 2011

In maart 2009 heeft de Gezondheidsraad een rapport uitgebracht: "Zwangerschapsimmunisatie door rode bloedcellen" (<http://www.gr.nl/>). Daarin zijn de gegevens van de OPZI studie verwerkt. Op basis van dit rapport is het beleid vanaf juli 2011 aangepast. Deze aanpassingen zijn in juni 2011 in deze richtlijn (versie 2.01) verwerkt.

## 4. Literatuur

1. Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M. Blood transfusion in clinical medicine; 9th ed. Oxford: Blackwell, 1993.
2. [Koelewijn JM](#), [de Haas M](#), [Vrijkotte TG](#), [Bonsel GJ](#), van der Schoot CE. One single dose of 200 microg of antenatal RhIG halves the risk of anti-D immunization and hemolytic disease of the fetus and newborn in the next pregnancy. *Transfusion*. 2008;48:1721-9.
3. [Koelewijn JM](#), [Vrijkotte TG](#), [van der Schoot CE](#), [Bonsel GJ](#), [de Haas M](#). Effect of screening for red cell antibodies, other than anti-D, to detect hemolytic disease of the fetus and newborn: a population study in the Netherlands. *Transfusion*. 2008 May;48(5):941-52.
4. [Oepkes D](#), [van Kamp IL](#), [Simon MJ](#), [Mesman J](#), [Overbeeke MA](#), [Kanhai HH](#). Clinical value of an antibody- dependent cell-mediated cytotoxicity assay in the management of Rh D alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol*. 2001 Apr;184(5):1015-20.
5. [Pasman SA](#), [Sikkel E](#), [Le Cessie S](#), [Oepkes D](#), [Roelandse FW](#), [Vandenbussche FP](#). Bilirubin/albumin ratios in fetal blood and in amniotic fluid in rhesus immunization. *Obstet Gynecol*. 2008 May;111(5):1083-8.
6. Moran P, Robson SC, Reid MM. Anti-E in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107: 1436-8.
7. Management of alloimmunization during pregnancy. ACOG Practice Bulletin nr 75, August 2006. (Table 1).
8. Smith G, Knott P, Rissik J, et al. Anti-U and haemolytic disease of the fetus and newborn. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 1318-21.
9. Freire-Lizama T, Oepkes D. Management of Kell alloimmunized pregnancies. *Fetal Maternal Med Rev* 2002; 13: 87-102
10. Van Aken WG, Christiaens GCML. Preventie, diagnostiek en behandeling van bloedgroepimmunisatie tijdens de zwangerschap. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999; 143, 2507-10.
11. Crowther C, Middleton P. Anti-D administration after childbirth for preventing Rhesus alloimmunization (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2000. Oxford: update software.
12. Samson D, Mollison PL. Effect on primary Rh immunization of delayed administration of anti-Rh. *Immunology* 1975; 28: 394-57.
13. Bowman JM. Controversies in Rh prophylaxis. Who needs Rh immunoglobulin and when should it be given? *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151: 289-94.
14. IGZ-bulletin. Juni 1998.
15. Ness PM, Baldwin ML, Niebyl SR. Clinical high-risk designation does not predict excess fetal-maternal haemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 154-8.
16. [Pelikan DM](#), [Scherjon SA](#), [Mesker WE](#), [de Groot-Swings GM](#), [Brouwer-Mandema GG](#), [Tanke HJ](#), [Kanhai HH](#). Quantification of fetomaternal hemorrhage: a comparative study of the manual and automated microscopic Kleihauer-Betke tests and flow cytometry in clinical samples. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 Aug;191(2):551-7.
17. Crowther CA. Anti-D administration in pregnancy for preventing Rhesus alloimmunisation (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2002. Oxford: Update Software.
18. Sanquin. Anti-Rhesus (D) Immunoglobuline nu volledig beschikbaar. *Sanquin Nieuwblad* 2003; 8:6.
19. Prevention of RhD alloimmunization. ACOG Practice Bulletin nr 4, May 1999.
20. Use of anti D immunoglobulin for Rh prophylaxis. RCOG Guideline number 22, October 1999



21. Tabor E. The epidemiology of virus transmission bij plasma devirates: clinical studies verifying lack of transmission of hepatitis B and C viruses and HIV type 1. *Transfusion* 1999; 39: 1160-8.
22. Turner ML, Ironside JW. New variant Creuzfeldt-Jacob disease: the risk of transmission by blood transfusion. *Blood Revs* 1998; 12: 255-68.
23. [Jilma-Stohlawetz P](#), [Reiter RA](#), [Panzer S](#), [Horvath M](#), [Eppel W](#), [Jilma B](#). Pharmacokinetics (PK) of S/D treated anti-D immunoglobulin after intramuscular injection in healthy volunteers: gender differences in PK. *Transfus Apher Sci.* 2005 Oct;33(2):135-40.
24. [Bichler J](#), [Schöndorfer G](#), [Pabst G](#), [Andresen I](#). Pharmacokinetics of anti-D IgG in pregnant RhD-negative women.. *BJOG.* 2003 Jan;110(1):39-45.
25. Lo YM. Fetal DNA in maternal plasma: application to non-invasive blood group genotyping of the fetus. *Transfus Clin Biol* 2001; 8: 306-10.
26. Van Kamp IL, Klumper FJ, Bakkum RS, et al. The severity of immune fetal hydrops is predictive of fetal outcome after intrauterine treatment. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 668-73.
27. Mari G, Deter RL, Carpenter RL, et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell allo immunization. Collaborative group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetus. *N Engl J Med* 2000; 342: 9-14.
28. Oepkes D, Brand R, Vandenbussche FP, et al. The use of ultrasonography and Doppler in the prediction of fetal haemolytic anaemia: a multivariate analysis. *Br J Obstet Gynecol* 1994; 101: 680-4.
29. Oepkes D, Meerman RH, Vandenbussche FP, et al. Ultrasonographic fetal spleen measurements in red blood cell alloimmunized pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 121-8.
30. Sikkel E, Vandenbussche FP, Oepkes D, et al. Amniotic fluid ?OD 450 values accurately predict severe fetal anaemia in D-alloimmunization. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 51-7.
31. [Oepkes D](#), [Seaward PG](#), [Vandenbussche FP](#), [Windrim R](#), [Kingdom J](#), [Beyene J](#), [Kanhai HH](#), [Ohlsson A](#), [Ryan G](#); [DIAMOND Study Group](#). Doppler ultrasonography versus amniocentesis to predict fetal anemia. *N Engl J Med.* 2006 Jul 13;355(2):156-64.
32. Klumper FJ, Van Kamp IL, Vandenbussche FP, et al. Benefits and risks of fetal red-cell transfusion after 32 weeks gestation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 92: 91-6.
33. [Van Kamp IL](#), [Klumper FJ](#), [Oepkes D](#), [Meerman RH](#), [Scherjon SA](#), [Vandenbussche FP](#), [Kanhai HH](#). Complications of intrauterine intravascular transfusion for fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Jan;192(1):171-7
34. Van Kamp IL, Klumper FJCM, Meerman RH, et al. Bloedgroepimmunisatie: resultaten van behandeling van foetale anemie met intra-uteriene intravasculaire bloedtransfusie in Nederland, 1987-1995. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999; 143, 2527-31. .
35. Incerpi MH, Miller DA, Samadi R, et al. Stillbirth evaluation. What tests are needed? *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 1121-25.
36. [Semmekrot BA](#), [de Man AJ](#), [Boekkooi PF](#), [van Dijk BA](#). Irregular blood group antibodies during pregnancy: screening is mandatory. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1999 Jul 10;143(28):1449-52.

## 5. Bijlagen

### 5.1 Tabel 1

Tabel 1

***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
Abortuscurettage	375 IE
Abortus completus <sup>1</sup>	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 <sup>e</sup> week zwangerschap indien rhesus D positieve foetus	1000 IE
Uitwendige versie (poging), indien rhesus D positieve foetus	1000 IE

Bloedverlies 2 <sup>e</sup> / 3 <sup>e</sup> 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) <sup>2</sup>	1000 IE
Stomp buiktrauma in de graviditeit <sup>2</sup>	1000 IE
Intra-uteriene vruchtdood <sup>2</sup>	1000 IE
Neonatale anemie ten gevolge van foetomaternale transfusie <sup>2</sup>	Bereken de dosis anti-D
Transfusie (of transplantatie) met materiaal van RhD-positieve donor <sup>2</sup>	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 zijn (www.rivm.nl/pns/downloads).

## 5.2 Figuur 1

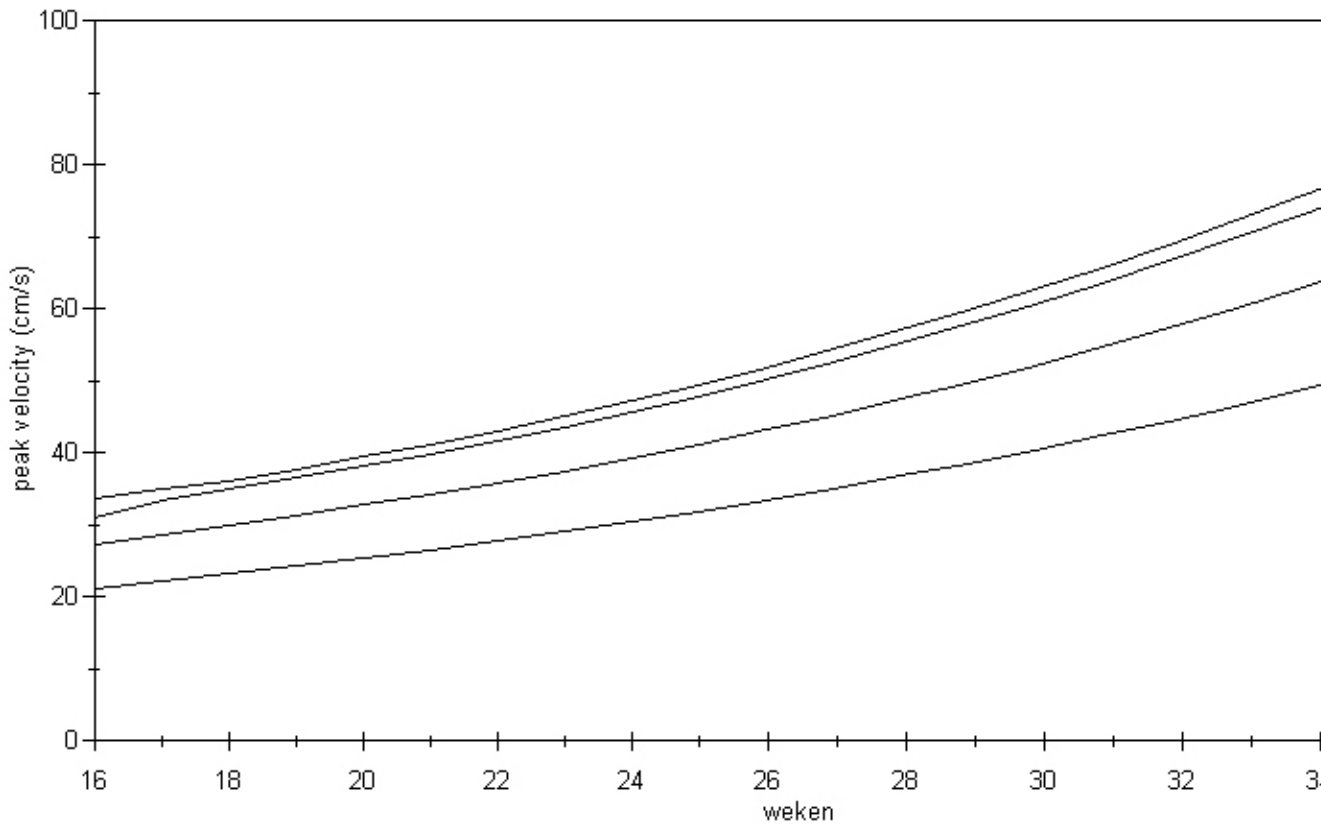
Figuur 1, [de flowchart](#).

Wij hebben ervoor gekozen om dit figuur er als link in te zetten, omdat het anders niet goed leesbaar is.

## 5.3 Figuur 2

Figuur 2

MCA Vmax (Mari 2000)



## 6. Colofon

© 2009 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

© 2011 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

Deze richtlijn, ontwikkeld door de Commissie Kwaliteit NVOG onder eindverantwoordelijkheid van het bestuur van de NVOG, is vastgesteld in de 601e ledenvergadering, d.d. 13 november 2009. Deze richtlijn is namens de Obstetrische Werkgroep Otterlo samengesteld door F.P.H.A. Vandenbussche en F.J.C.M. Klumper, in overleg met A. Brand, M. de Haas en M.A.M. Overbeeke van de stichting Sanquin.

Deze richtlijn is in juni 2011 aangepast door Vandenbussche.

NVOG-richtlijnen beschrijven een minimum van zorg, te verlenen door een gynaecoloog in gemiddelde omstandigheden. Zij hebben een adviserend karakter. Een gynaecoloog kan geargumenteed afwijken van een richtlijn wanneer concrete omstandigheden dat noodzakelijk maken. Dat kan onder meer het geval zijn wanneer een gynaecoloog tegemoet moet komen aan de objectieve noden en/of subjectieve behoeften van een individuele patiënt. Beleid op instellingsniveau kan er incidenteel toe leiden dat (volledige) lokale toepassing van een richtlijn niet mogelijk is. De geldigheid van een richtlijn eindigt uiterlijk vijf jaar na dagtekening.

Dagtekening november 2009

NVOG

Postbus 20075

3502 LB Utrecht

## Disclaimer

De NVOG sluit iedere aansprakelijkheid uit voor de opmaak en de inhoud van de voorlichtingsfolders of richtlijnen, alsmede voor de gevolgen die de toepassing hiervan in de patiëntenzorg mocht hebben. De NVOG stelt zich daarentegen wel open voor attentering op (vermeende) fouten in de opmaak of inhoud van deze voorlichtingsfolders of richtlijnen. Neemt u dan contact op met het Bureau van de NVOG (e-mail: [info@nvog.nl](mailto:info@nvog.nl)).