Kwaliteitsnorm erytrocytenimmunisatie in de zwangerschap

17 juni 2025

INITIATIEF
Nederlandse Vereniging voor Obstetrie & Gynaecologie (NVOG)

Deze kwaliteitsnorm is i.s.m. onderstaande partijen ontwikkeld:
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK)
- Patiëntenfederatie Nederland (PFN)
- Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde (NVKC)
- Koninklijke Nederlandse Organisatie Van Verloskundigen (KNOV)
- Sanquin

Datum goedkeuring:	17 juni 2025
Methodiek:	Consensus Based en Evidence Based
Discipline:	Multidisciplinair
Verantwoording:	NVOG

Inhoudsopgave

1. Inleiding etiologie en pathofysiologie van erytrocytenimmunisatie en hemolytische ziekte van de foetus en pasgeborene 4
Erytrocytenantigenen (bloedgroepsystemen) 4
Immunisatie 4
Oorzaken hemolytische ziekte van de foetus en pasgeborene (HZFP) 5
Anemie en hyperbilirubinemie 6

2. Screening en preventie 8
Nederlandse situatie 8
Screening in de zwangerschap 8
Foetale RhD-typering en navelstrengbloedgroeptypering 8
Anti-D toediening 9

3. Laboratoriumdiagnostiek bij de aanwezigheid van antistoffen en/of een positieve antistofscreening 11
Bevestiging positieve antistofscreening vroeg in de zwangerschap 11
Foetale bloedgroeptypering bij aanwezigheid van klinische relevante IEA 11
Communicatie naar de zwangere en partner 12
Laboratoriummonitoring 12
Bevindingen erytrocytenantistoffen later in de zwangerschap 13
Bepalen van een foetomaternale transfusie (FMT) 13

4. Monitoring en behandeling bij aanwezigheid van erytrocytenantistoffen in de zwangerschap 15
Communicatie in de ketenzorg 15
Communicatie naar de zwangere en partner 15
Monitoring 2e of 3e lijn (laag of matig risico op ernstige anemie) 15
Echoscopisch onderzoek bij matig of hoog risico op ernstige anemie 16
Cardiotocografie 16
Foetaal behandelcentrum LUMC 17
Navelstrengpunctie 17
Intra-uteriene transfusie 17

5. Bevalling 17
Tijdstip van de bevalling 17
Locatie van de bevalling 18

6. Postnatale diagnostiek en behandeling 19
Parameters om af te nemen uit navelstrengbloed bij de neonaat met risico op HZFP 19

Hoog risico ernstige HZFP 19
Matig en (zeer) laag risico HZFP 19
De transcutane bilirubinemeting 20
Behandeling 20
Lange-termijnfollow-up 20

7. Preconceptioneel advies na een zwangerschap gecompliceerd door erytrocytenimmunisatie .. 21

8. Bijlagen 22

1. Flowchart 22
2. Referenties 22
3. Colofon 25

1. Inleiding: etiologie en pathofysiologie van erytrocytenimmunisatie en hemolytische ziekte van de foetus en pasgeborene

Wanneer een zwangere en haar foetus niet dezelfde erytrocytenantigenen hebben, kunnen er problemen ontstaan bij de foetus en pasgeborene. De zwangere kan erytrocytenantistoffen (meestal van de IgG-klasse) aanmaken die de placenta passeren en in de foetus en pasgeborene kunnen leiden tot hemolyse en/of onderdrukking van de erytropoëse. Dit kan (ernstige) anemie bij de foetus en pasgeborene veroorzaken en hyperbilirubinemie na de geboorte. Dit ziektebeeld heet hemolytische ziekte van de foetus en pasgeborene (HZFP) [1]. In dit document wordt de zorg voor en voorlichting aan de zwangere met erytrocytenantistoffen besproken om in samenspraak tot een passende behandeling te komen.

Erytrocytenantigenen (bloedgroepsystemen)

Ieder mens wordt geboren met een bepaalde set erytrocytenkenmerken, of erytrocytenantigenen. De bekendste zijn A, B en O: bij bloedgroep A is het A-antigeen aanwezig op de erytrocyten, bij bloedgroep B is het B-antigeen aanwezig, bij AB komen beide antigenen tot expressie en bij O zijn beide antigenen afwezig op de erytrocyt. Naast dit ABO-bloedgroepsysteem bestaan er nog veel meer bloedgroepsystemen, bijna 50, met elk hun eigen set antigenen (in totaal >400) [2].

Immunisatie

Tegen erytrocytenantigenen kunnen antistoffen gemaakt worden. Dit proces heet immunisatie. Bij de ABO-bloedgroep komen antistoffen tegen niet-aanwezige antigenen van nature voor en derhalve worden ze regulaire antistoffen genoemd. Iemand met bloedgroep A heeft anti-B (antistoffen), iemand met bloedgroep B heeft anti-A. Iemand met bloedgroep O heeft zowel anti-A als anti-B. Alle andere antistoffen tegen erytrocytenantigenen zijn verworven en worden daarom irregulaire (erytrocyten)antistoffen genoemd, afgekort IEA [1, 3]. Immunisatie en het aanmaken van irregulaire antistoffen gebeurt na blootstelling aan (een voldoende hoeveelheid) lichaamsvreemde antigenen, ofwel: iemand is zelf niet in het bezit van deze antigenen, maar komt er wel mee in aanraking. Dit kan op de volgende momenten voorkomen:

- Foetomaternale transfusie (FMT): tijdens de zwangerschap en bevalling passeren foetale erytrocyten de placenta en komen in de maternale bloedsomloop terecht. Afhankelijk van de mismatch tussen maternale en foetale antigenen kan de moeder antistoffen vormen. De kans op passage van foetale erytrocyten naar de moeder neemt toe met de zwangerschapsduur [1]. Daarnaast is er op specifieke momenten in de zwangerschap een grotere kans op FMT (tabel 1).
- Incompatibele bloedtransfusie: een bloedtransfusie met erytrocyten waarbij de erytrocytenantigenen van de patiënt en donor alleen gematcht zijn op ABO en rhesus D (RhD), maar niet op andere bloedgroepantigenen. Dit is de voornaamste factor voor het ontstaan van (non-D) irregulaire antistoffen [4, 5]. Voor vrouwen onder de 45 jaar wordt er hierom preventief ook op Rhc, RhE en K gematcht, maar kunnen dus ook andere antistoffen gevormd worden.

- Orgaantransplantatie waarbij er geen bloedgroepmatching heeft plaatsgevonden [5-10].

Het grootste risico op een eerste immunisatie (primair) in de zwangerschap bestaat tijdens de bevalling, omdat dan de kans op (een voldoende grote) FMT het grootst is. Hierdoor vindt immunisatie vaak plaats tijdens de bevalling in de eerste incompatibele zwangerschap en kan deze op dat moment geen hemolyse (meer) veroorzaken bij de foetus of pasgeborene. Als het immuunsysteem eenmaal antistoffen heeft gemaakt, is er maar een kleine hoeveelheid lichaamsvreemd antigeen nodig om het immuunsysteem opnieuw aan te zetten tot productie van méér antistoffen, ook wel boostering genoemd. In een volgende incompatibele zwangerschap zal dit over het algemeen steeds vroeger in de zwangerschap gebeuren, waardoor er sneller meer antistoffen gemaakt zullen worden met een risico op HZFP tijdens deze zwangerschap [2, 11, 12].

Oorzaken hemolytische ziekte van de foetus en pasgeborene (HZFP)

ABO-antistoffen

Niet alle antistoffen tegen erytrocytenantigenen kunnen HZFP veroorzaken. De reguliere ABO-antistoffen zijn grotendeels van de IgM-klasse en kunnen derhalve niet getransporteerd worden over de placenta. Anti-A en anti-B van de IgG-klasse veroorzaken in de regel antenataal geen klinisch relevante hemolyse, omdat A- en B-antigenen veel minder tot expressie komen op de foetale erytrocyt in tegenstelling tot de erytrocyt van de pasgeborene. Na de geboorte kunnen ze wel leiden tot ernstige neonatale hyperbilirubinemie (zie ook) [1, 13].

RhD-antistoffen

Het bekendste en meest immunogene antigeen dat antistoffen kan opwekken is het rhesus D (RhD)-antigeen, onderdeel van het rhesusbloedgroepsysteem. RhD-gemedieerde HFZP was vóór de ontdekking van anti-D-immunoprofylaxe een van de meest voorkomende oorzaken van perinatale sterfte [1, 12, 14, 15]. In de Nederlandse zwangerenpopulatie is 14,5% van de vrouwen RhD-negatief [16]. Zonder anti-D-profylaxe is de kans op immunisatie voor een RhD-negatieve zwangere zwanger van een RhD-positieve foetus bijna 15%. Sinds de invoering van het profylaxeprogramma, waarbij anti-D-immunoglobuline wordt toegediend in het derde trimester van de zwangerschap, post partum en bij risicomomenten (tabel 1) is dit in Nederland gedaald naar 0,3% [11, 17]. Desondanks worden er jaarlijks nog ongeveer 120 zwangerschappen gecompliceerd door de aanwezigheid van RhD-antistoffen, een deel hiervan betreft een negatieve foetus waar dus geen risico tot anemie bestaat [18].

Non-RhD-antistoffen

Naast RhD kent het rhesusbloedgroepsysteem ook andere antigenen, zoals rhesus (Rh) kleine c (Rhc), Rh grote C (RhC), Rh kleine e (Rhe) en Rh grote E (RhE). Antistoffen tegen Rhc (anti-c) en RhE (anti-E) zijn van de non-D-rhesusantistoffen het meest frequent betrokken bij klinisch relevante HZFP (figuur 1). Anti-e (kleine e) komt niet vaak voor, maar kan tot ernstige HZFP leiden [1].

Kell-antistoffen

Ook antistoffen tegen het K-antigeen van het Kellbloedgroepsysteem (anti-K) zijn een belangrijke oorzaak voor het ontstaan van HZFP. K-gemedieerde HZFP kenmerkt zich door een vroeg (in de zwangerschap) optreden en een snel progressief beloop.

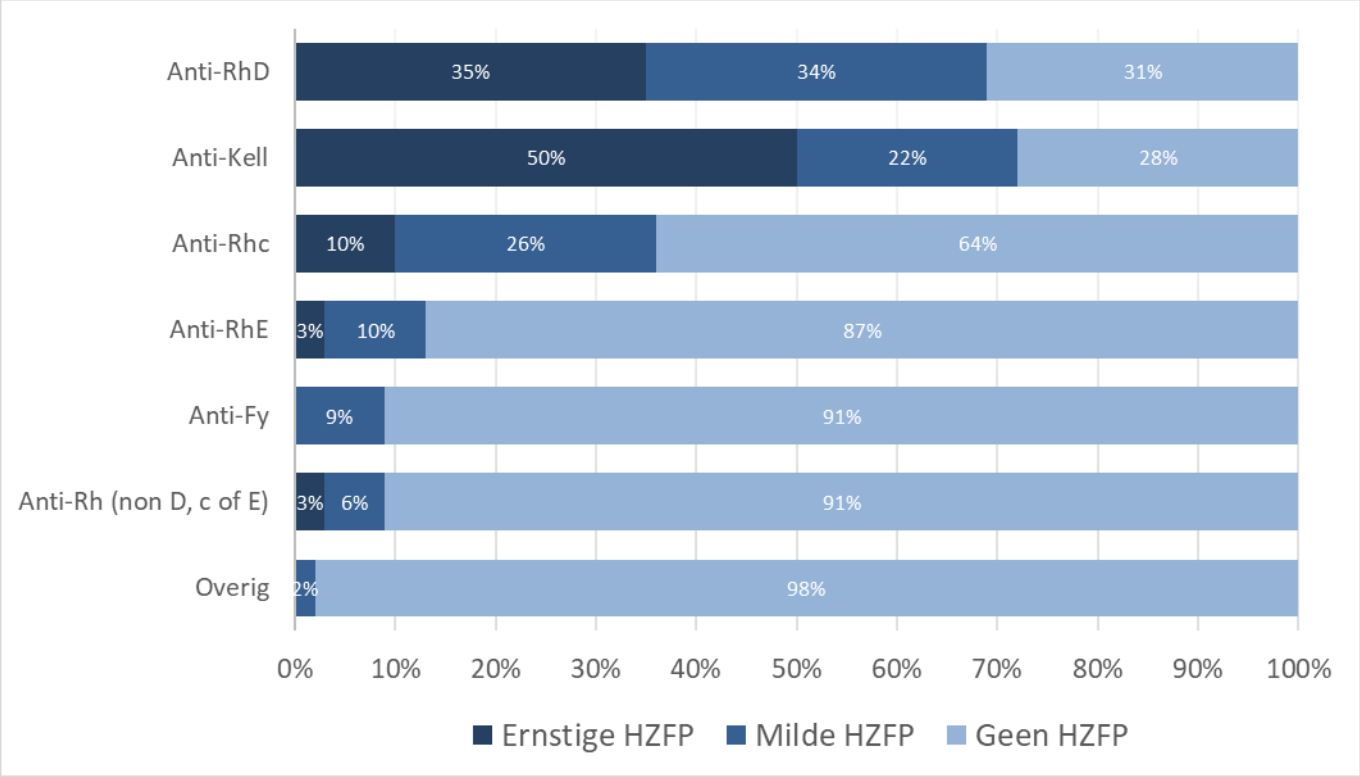
Dit wordt veroorzaakt doordat de antistoffen niet alleen zorgen voor de afbraak van erytrocyten maar ook de aanmaak daarvan remmen.

Overige erytrocytenantistoffen

HZFP door andere dan bovengenoemde antistoffen wordt weliswaar in de literatuur beschreven, maar is relatief zeldzaam in Nederland.

Elk jaar worden er ongeveer 400 zwangerschappen gecompliceerd door non-RhD-antistoffen. Ook hier geldt dat het een negatieve foetus zou kunnen betreffen zonder risico op HZFP. Tevens kan het zo zijn dat een antistof van nature voorkomt (familiaire antistoffen) hetgeen bij RhE vaak het geval is [18].

Figuur 1: Kans op mate van ernst HZFP bij de aanwezigheid van erytrocytenantistoffen en een antigeen-positieve foetus



Koelewijn et al. Transfusion 2008; de Winter et al. Unpublished.

De noodzaak tot behandeling met intra-uteriene transfusies of postnatale (wissel-)transfusies wordt gezien als ernstige HZFP. Milde HZFP wordt meestal gekenmerkt door enkel de noodzaak tot postnatale behandeling met fototherapie [11, 19-21].

Anemie en hyperbilirubinemie

Foetaal

Als er bij de zwangere irregulaire erytrocytenantistoffen aanwezig zijn, zullen deze actief via de IgG-Fc receptor (FcRn) over de placenta worden getransporteerd. In de foetale circulatie kunnen deze antistoffen aan foetale erytrocyten binden als deze positief zijn voor het desbetreffende bloedgroepantigeen. Dan zullen de met antistoffen beladen erytrocyten in de foetus afgebroken worden [1].

Afbraak treedt voornamelijk extravasculair op door opname en afbraak (fagocytose) door witte bloedcellen (macrofagen) in de milt van de foetus. Het proces van foetale bloedafbraak kan leiden tot extramedullaire hematopoëse (zich onder meer uitend in hepatosplenomegalie) [22].
Indien de mate van bloedafbraak de aanmaak te boven gaat, ontstaat foetale anemie.
Ernstige foetale anemie kan leiden tot hydrops foetalis, gedefinieerd als vocht in twee of meer lichaamsholtes van de foetus. Dit ontstaat als er door de ernstige anemie een grotere belasting op het foetale hart komt, dat vervolgens een groter volume rond moet pompen om zuurstof naar de weefsels te brengen. Deze hyperdynamische circulatie kan leiden tot hydrops foetalis als laat en zeer ernstig symptoom van foetale anemie. Als er niet wordt ingegrepen, kan de foetus hierdoor overlijden.

Hoewel het transport van irregulaire erytrocytenantistoffen over de placenta reeds vóór een zwangerschapsduur van 14 weken plaatsvindt, zijn de klinische gevolgen vanaf week 14 zichtbaar en is soms zeer vroege start van therapie aangewezen. Foetale sterfte door bloedgroepenimmunisatie is vanaf 16 weken beschreven. Vooral de Kell (K)-gemedieerde HZFP kenmerkt zich door een vroeg optreden en snel progressief beloop.

Neonataal
Na de geboorte speelt naast anemie ook het probleem van hyperbilirubinemie. Bilirubine is een afbraakproduct van hemoglobine, dat vrijkomt bij de afbraak van erytrocyten. Er wordt aangenomen dat dit in de foetus niet veel kwaad kan doordat het grootste deel van het bilirubine via de placenta geklaard wordt naar de maternale circulatie [23]. De immaturiteit van de neonatale lever en het verhoogde aanbod van bilirubine bij HZFP door de extra afbraak van erytrocyten kan in dit geval tot een neonatale hyperbilirubinemie leiden. Ernstige hyperbilirubinemie kan leiden tot kernicterus. Dit is een ziektebeeld waarbij bilirubine neerslaat in de basale kernen van de hersenen van de pasgeborene en hier irreversibele schade veroorzaakt, leidend tot ernstige lichamelijke handicaps [13, 24].

2. Screening en preventie

Nederlandse situatie

Nederland kent van oudsher een goede organisatie van de zorg rondom (het voorkómen van) erytrocytenimmunisatie in de zwangerschap. Sinds de jaren 60 van de vorige eeuw is het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) het landelijk referentie- en expertisecentrum voor HZFP en wereldwijd het grootste centrum voor diagnostiek en behandeling van HZFP. Dit kan alleen maar door de intensieve samenwerking die het LUMC heeft met Sanquin Diagnostiek dat de laboratoriumdiagnostiek voor dit ziektebeeld gecentraliseerd uitvoert en daarbij nauw samenwerkt met het laboratorium van het Universitair Medisch Centrum van Groningen (UMCG), BIBO genaamd. Door de hoge dekkingsgraad van het screeningsprogramma (in opdracht van het RIVM), de nauwe samenwerking tussen laboratoria en klinieken en centralisatie van testen, wordt er tijdig doorgestuurd bij verdenking op foetale anemie en kan er tijdig behandeld worden waardoor zwangerschapsuitkomsten goed zijn [25].

Screening in de zwangerschap

Conform het landelijke bevolkingsonderzoek Prenatale Screening Infectieziekten en Erytrocytenimmunisatie (PSIE) wordt bij alle zwangeren bij het eerste bezoek aan de verloskundig zorgverlener (VKZ) – bij voorkeur vóór 13 weken zwangerschap (in verband met de infectieziektenscreening) – met een bloedafname de ABO-, RhD- en Rhc-bloedgroep en de aanwezigheid van irregulaire erytrocytenantistoffen (IEA) bepaald [26]. Deze bepaling vindt plaats in de lokale laboratoria. De uitslagen van de bevindingen worden gerapporteerd aan de VKZ en de RIVM-Dienst Vaccinvoorziening en Preventieprogramma's (DVP). Voor RhD-negatieve en Rhc-negatieve zwangeren wordt de screening op IEA bij 27 weken zwangerschap herhaald. Hiervoor wordt het bloed van de zwangere naar het nationale referentielaboratorium Immunohematologie Diagnostiek van Sanquin in Amsterdam gestuurd. Tevens wordt bij RhD-negatieve zwangeren in dezelfde bloedafname de foetale RhD-status bepaald. Omdat óók deze foetale RhD-typering verricht wordt, dient de bloedafname bij voorkeur vóór 28+6 weken zwangerschap te worden verricht zodat, wanneer de foetus RhD-positief is, in week 30 van de zwangerschap profylactisch anti-D-immunoglobuline toegediend kan worden [27, 28]. Anti-D wordt alleen toegediend aan zwangeren die niet reeds geïmmuniseerd zijn (en bij wie dus géén antistoffen worden gevonden).

Foetale RhD-typering en bloedgroeptypering uit navelstrengbloed

De foetale RhD-typering in maternaal bloed heeft de vroegere bloedgroeptypering uit het navelstrengbloed vervangen. Dit onderzoek wordt uitgevoerd door Sanquin Diagnostiek met cel-vrij DNA geïsoleerd uit het plasma van de moeder. Zoals bij elke laboratoriumtest kent ook de foetale RhD-typering fout-positieve en fout-negatieve uitslagen. De kans op een onterecht positieve foetale RhD-bepaling bij een RhD-negatieve foetus is 0,57% (fout-positief) en de kans op een onterechte negatieve foetale RhD-bepaling bij een RhD-positieve foetus is 0,05% (fout-negatief) [28]. In 0,51% van de gevallen kan er geen uitslag worden bepaald en is de test niet-conclusief. Er dient dan anti-D te worden toegediend en post partum moet uit navelstrengbloed de bloedgroep van de pasgeborene worden bepaald.

De mogelijke oorzaken van de fout-negatieve of niet-conclusieve foetale RhD-typering zijn een te lage concentratie cel-vrij foetaal DNA in het maternaal bloed, technische oorzaken of varianten in het RhD-gen. Het percentage fout-negatieve resultaten van de foetale RhD-typering is zeer gering vergeleken met dat van de bloedgroeptypering uit navelstrengbloed, welke 0,25% is [28].

In de volgende gevallen dient nog wél een RhD-bloedgroepbepaling uit navelstrengbloed van de pasgeborene te worden verricht:

1. De uitslag van de foetale RhD-typering ontbreekt;
2. Er is sprake van dichoriale meerling met een positieve foetale RhD-typering in de zwangerschap;
3. Op advies van Sanquin Diagnostiek bij een zeldzame genetische variant van het RhD-gen bij de moeder [27].

Anti-D-toediening

Anti-D-profylaxe

Anti-D-profylaxe dient te worden toegediend bij 30 weken zwangerschap (1000 IU i.m. volstaat voor zowel eenling als meerling) en na de bevalling aan alle RhD-negatieve zwangeren met een RhD-positieve foetus (zie ook hierboven). Daarnaast zijn er andere klinische situaties waarin anti-D-profylaxe dient te worden toegediend. Deze zijn weergegeven in tabel 1.
Zodra er vastgesteld is dat er RhD-antistoffen gevormd zijn, heeft het toedienen van anti-D-profylaxe geen zin meer.

Tabel 1: Indicaties voor toediening van anti-D-profylaxe aan RhD-negatieve zwangeren (indicatie vervalt bij vastgestelde RhD-negatieve foetus en/of als er reeds RhD-antistoffen gevormd zijn).

Risicofactoren foetomaternale transfusie en sensibilisatiemoment	*Dosis anti-D*
Medicamenteuze of instrumentele behandeling van niet-intacte zwangerschap of abortus provocatus ≥ 7 weken zwangerschap[1]	375 IU[2]
Spontane miskraam ≥ 10 weken zwangerschap[1]	375 IU[2]
Extra-uteriene graviditeit	375 IU[2]
Evacuatie mola hydatiformis	375 IU[2]
Vlokkentest of amniocentese < 26 weken	375 IU[2]
Partus immaturus, abortus provocatus, zwangerschapsbeëindiging > 20 weken	1000 IU
Vlokkentest of amniocentese > 26 weken, cordocentese	1000 IU
Uitwendige versie (poging)	1000 IU
Helderrood bloedverlies 2e/3e trimester vermoedelijk afkomstig uit het cavum uteri	1000 IU
Stomp buiktrauma in de graviditeit[3]	Bereken de dosis anti-D[4] en geef alvast 1000 IU
Post partum	1000 IU
Risico op grote FMT rondom geboorte positief kind: • Abruptio placentae • Placenta praevia • Sectio caesarea • Manuele placentaverwijdering • Fundus expressie • Intra-uteriene vruchtdood • Meerlingen (1000 IU per RhD positief kind)	Bereken de dosis anti-D[4] en geef alvast 1000 IU
Neonatale anemie ten gevolge van foetomaternale transfusie[4]	Bereken de dosis anti-D[4] en geef alvast 1000 IU
Transfusie met trombocyten van RhD-positieve donor	375 IU[2]

(1) Omdat er bewijs is dat er reeds vanaf 7 weken zwangerschap immunisatie kan optreden, adviseert de werkgroep om bij een medicamenteuze of instrumentele behandeling van een niet-intacte zwangerschap of abortus provocatus anti-D profylaxe toe te dienen. Uit praktische overwegingen wordt anti-D profylaxe aanbevolen bij een spontane miskraam vanaf 10 weken zwangerschap. Er is geen wetenschappelijk bewijs voor het nut van het toedienen van anti-D-profylaxe bij een miskraam < 7 weken zwangerschap [29-38].

(2) In Nederland zijn momenteel geen ampullen met een dosering van < 1000 IU beschikbaar en daarmee volstaat een dosering van 1000 IU ook.

(3) Ieder direct trauma aan de buik. Ieder hoog-energetisch trauma (bijv. auto-ongeluk) in de zwangerschap moet ook als buiktrauma worden beschouwd.

(4) Neem vóór anti-D-toediening bloed af voor bepaling van de FMT. In deze gevallen wordt aanbevolen de mate van FMT te objectiveren (zie ook onder 'bepalen van FMT'). Het bepalen van FMT wordt besproken in hoofdstuk 3.

3. Laboratoriumdiagnostiek bij de aanwezigheid van antistoffen en/of een positieve antistofscreening

Bevestiging positieve antistofscreening vroeg in de zwangerschap

Bij een positieve antistofscreening in het lokale laboratorium dient gehandeld te worden volgens de flowchart van figuur 2 (zie bijlage). Het lokale laboratorium draagt er zorg voor dat er bloed van de zwangere wordt (door)gestuurd naar het nationale referentielaboratorium van Immunohematologie Diagnostiek van Sanquin te Amsterdam of, voor de noordelijke provincies, naar het referentielaboratorium Bloedtransfusie (BIBO) van het Universitair Medisch Centrum in Groningen (zie ook draaiboekPSIE.nl). Het klinisch belang van de antistoffen wordt vastgesteld door bepaling van:

- De specificiteit en IgG klasse van de antistoffen (onderdeel PSIE) Sanquin/BIBO
- Aanwezigheid van betreffende antigeen bij de vader (onderdeel PSIE) en/of foetale genotypering Sanquin/BIBO
- Antistoftiter in maternaal plasma als maat voor concentratie IEA Sanquin/BIBO
- Hemolytische activiteit met behulp van de ADCC-test (zie verder) Sanquin

Zodra vaststaat dat het om antistoffen gaat die tot HZFP kunnen leiden en de foetus (mogelijk) positief is voor het betreffende antigeen worden de laboratoriumtesten op advies van het referentielaboratorium regelmatig herhaald (*aanvraagformulier Sanquin: Sanquin.org/bestellen; aanvraagformulier BIBO: www.umcg.nl/informatie-voor-professionals*).
Er dient altijd contact plaats te vinden bij gevonden antistoffen tussen de eerste en tweede lijn. Bij overschrijding van de vastgestelde afkappunten voor titer en/of ADCC-test zijn controles in de tweede lijn geïndiceerd.

Foetale bloedgroeptypering bij aanwezigheid van klinische relevante IEA

Typering van het foetale bloedgroepantigeen kan betrouwbaar verricht worden voor RhD, RhC, Rhc, RhE, Rhe, K en k met cel-vrij foetaal DNA geïsoleerd uit maternaal plasma en vindt bij voorkeur plaats bij een zwangerschapsduur van meer dan 11 weken [28, 39, 40]. Bij de aanwezigheid van antistoffen tegen D, c en/of K is het advies om een foetale genotypering te verrichten en is een antigeentypering bij vader niet noodzakelijk tenzij in het kader van preconceptiezorg (*zie hoofdstuk 7 verderop in dit kwaliteitsdocument).*
In de overige gevallen wordt er kostentechnisch voor gekozen om eerst een antigeentypering bij vader te verrichten omdat dit in een groot deel van de gevallen al een definitieve bepaling geeft. Bij een paternale heterozygotie wordt, indien mogelijk, dan een foetale genotypering verricht. In het algemeen is het wenselijk om vóór het bepalen van de foetale genotypering overleg te plegen met het laboratorium erytrocytenserologie van Sanquin Diagnostiek (020 512 33 73).

De foetale typering die verricht wordt bij aanwezigheid van klinisch relevante IEA, maakt gebruik van een andere techniek en testopzet dan de eerder beschreven foetale RhD-genotypering in screeningsverband. Door de testopzet is de kans op fout-negatieve uitslagen zeer laag, omdat wordt bepaald of er voldoende cel-vrij foetaal DNA in de test aanwezig was om een uitslag op te kunnen baseren.

Fout-positieve uitslagen kunnen veroorzaakt worden door de aanwezigheid van mutaties waar niet op getest wordt (zgn. null-allelen). Bij ongeveer 3% van de aanvragen is een herhaling van het onderzoek noodzakelijk bij een latere zwangerschapstermijn.

Communicatie naar de zwangere en partner

Zodra er sprake is van een positieve antistofscreening, is er niet altijd meer sprake meer van een ongecompliceerde zwangerschap. Voor zwangeren is er onder andere informatie te vinden op Rhesus-bloedgroep tijdens de zwangerschap | RIVM. Het is van belang om als verloskundig zorgverlener eerlijk en duidelijk naar de zwangere te communiceren welke mogelijke risico's er voor haar en haar kind zijn en welke vervolgstappen te verwachten zijn. Hieronder volgen een aantal adviezen ten aanzien van de communicatie met de zwangere en haar partner:

- Zorg voor face-to-face communicatie van de uitslag en zorg hierbij voor een duidelijk overgebrachte boodschap met realistische geruststelling en ruimte voor emoties;
- Raadpleeg een expert als er naar aanleiding van dit document nog onduidelijkheden zijn (referentielaboratorium of referentieziekenhuis) en bespreek vervolgens mogelijke risico's en scenario's m.b.t. het verloop van de zwangerschap;
- Bespreek dat er ook in de neonatale periode complicaties kunnen optreden en dat er, indien nodig, tijdig overleg is met een kinderarts;
- Houd hierbij ook de normale aspecten van de zwangerschap voor ogen.

Laboratoriummonitoring

In zwangerschappen met RhD-antistoffen heeft de ADCC (antibody-dependent cellular cytotoxicity)-test met maternaal serum of plasma een goede voorspellende waarde voor de te verwachten ernst van de hemolyse bij het kind [22]. Voor het te verwachten risico (geduid als laag, matig of hoog) op ernstige anemie, zie de flowchart van figuur 2.
In zwangerschappen met K-antistoffen bleek uit een groot Nederlands onderzoek over een periode van 17 jaar dat de ADCC-test geen toegevoegde waarde heeft naast de titerbepaling [20]. Anders dan bij andere IEA neemt de titer van de K-antistoffen niet significant toe in de loop van de zwangerschap [20]. Gezien de kans van >50% op ernstige HZFP bij K-antagonisme en het geringe aantal K-geïmmuniseerde zwangerschappen met een K-positieve foetus (ca. 5-6/jaar) is het advies om eenmalig de titer te bepalen om de zwangere een prognose te kunnen geven (bij een titer <1:4 dient deze eenmalig herhaald te worden en is de kans op ernstige HZFP klein), maar wel elke zwangere klinisch te monitoren (zie voor klinische monitoring verder). Voor exacte afkapwaarden, zie de flowchart van figuur 2.
Voor non-RhD- en non-K-antistoffen identificeert een titer van ≥1:16 alle (mogelijk) ernstig zieke foetussen. Een hogere of grotere titer impliceert een grotere concentratie antistoffen. De ADCC-test draagt niet bij aan het selecteren van de zwangerschappen met verhoogd risico, maar kan mogelijk wel gebruikt worden om een preciezere inschatting te maken van de ziekte-ernst [1, 12, 14].

De ADCC-test wordt centraal voor Nederland uitgevoerd door Sanquin Diagnostiek.
Bij immunisatie met RhD- of Rhc-antistoffen wordt geadviseerd de laboratoriumtesten op geleide van het advies van het referentielaboratorium regelmatig te herhalen.

Voor die antistofspecificiteiten waarbij er een geringe kans is op ernstige foetale hemolyse (de non-RhD-, non-Rhc-antistoffen) zal het referentielaboratorium een eenmalige herhaling bij 30 weken zwangerschapsduur adviseren. Bij de meeste andere antistofspecificiteiten is herhaling van de laboratoriumtesten niet nodig. Het referentielaboratorium zal hierover de verloskundig zorgverlener adviseren. Wel dient de zorgverlener bij pasgeborenen van moeders met erytrocytenantistoffen extra alert te zijn op icterus en laagdrempelig een bilirubinemeting te doen.

Bevindingen erytrocytenantistoffen later in de zwangerschap

Buiten het screeningsprogramma om kunnen potentieel klinisch relevante erytrocytenantistoffen worden gevonden bij een zwangere, bijvoorbeeld bij een pretransfusiescreening vóór of kort na de bevalling. Het is dan van belang het kind klinisch goed te monitoren. Na de geboorte kan een antigeentypering uit navelstrengbloed informatie geven over de eventuele kans op hemolyse en anemie (en met als gevolg hyperbilirubinemie) door de gevonden erytocytenantistoffen.
Bij aanwezigheid van RhD-antistoffen in het bloed van moeder kan het moeilijk zijn om vast te stellen of het antistoffen betreft die afkomstig zijn van eerder toegediende anti-D-profylaxe of dat dit nieuw-gevormde antistoffen betreft. In het algemeen geldt dat antistoffen afkomstig van immunoprofylaxe ongeveer 3 tot 6 maanden na toediening aantoonbaar kunnen blijven. Bij sterke reactiviteit van de RhD-antistoffen moet men bedacht zijn op de aanwezigheid van irregulaire antistoffen en daarmee op een HZFP-risico voor het kind.

Bepalen van een foetomaternale transfusie (FMT)

Het bepalen van de hoeveelheid FMT kan om twee redenen geïndiceerd zijn:
1. Om vast te stellen of de foetale conditie risico loopt;
2. Om de hoeveelheid circulerende RhD-positieve erytrocyten te bepalen en om de dosering toe te dienen anti-D-profylaxe ter voorkoming van immunisatie vast te stellen.
Opgetreden FMT kan bepaald worden middels een Kleihauer Betketest (KBT) of met behulp van flowcytometrie. Onderzoek laat zien dat de flowcytometrie betere testeigenschappen heeft en in steeds meer laboratoria beschikbaar is (Vereniging Hematologische Laboratoriumdiagnostiek, werkgroep benigne hematologie)[41-44].
Met beide methoden wordt een uitslag in percentage foetale cellen verkregen. Dit moet gerapporteerd worden door het testlaboratorium in milliliter (mL) foetaal bloed. Indien dit niet gerapporteerd wordt, neem dan contact op met de lokale klinisch chemicus. Bij FMT >20 mL dient men de anti-D profylaxe-dosis te berekenen (1000 IU per 20 mL RhD-positief bloed) [3, 45]. Zie ook tabel 1 voor situaties waarin mogelijke FMT kan optreden.

Voor herhaalde immuniserende events en het (herhaald) toedienen van anti-D is weinig wetenschappelijk bewijs. Het volgende advies is dan ook expert opinion gebaseerd en zal van individuele omstandigheden en inschatting van de zorgverlener afhangen:

- In het geval van invasieve prenatale diagnostiek in het eerste/tweede trimester en waarna een zwangerschapsbeëindiging plaatsvindt, adviseert de werkgroep om bij beide events anti-D toe te dienen.

- In elk ander geval: indien de zwangere reeds een anti-D ampul heeft gekregen (bij een eerste event of in week 30 van de zwangerschap) en er sprake is van herhalende immuniserende events, bepaal dan de mate van FMT (>20 weken) en geef op geleide van deze uitslag extra anti-D-immunoglobuline.

Postpartum toediening van anti-D-profylaxe dient binnen 48 uur plaats te vinden, waarbij in ieder geval één ampul gegeven moet worden. Diagnostiek naar de hoeveelheid FMT en dientengevolge eventuele verhoging van de dosering anti-D-profylaxe dient binnen 72 uur post partum afgerond te worden [2, 12, 15, 31]. Toediening na 48 uur is waarschijnlijk minder effectief, maar nog tot 13 dagen bewezen zinvol en wordt tot een maand na expositie aanbevolen [12, 46, 47].
Als er tijdens de zwangerschap RhD-antistoffen zijn gevonden, dan hoeft er geen ampul meer gegeven worden.

4. Monitoring en behandeling bij aanwezigheid van erytrocytenantistoffen in de zwangerschap

Communicatie in de ketenzorg

Tijdens de zwangerschap zal de verloskundig zorgverlener door de klinisch chemicus (en/of Sanquin of BIBO) allereerst geïnformeerd worden over relevante bevindingen met betrekking tot het type antistof (specificiteit), zygotie van de partner (indien bepaald) en antigeenstatus van de foetus. Daarna zal er gedurende de zwangerschap regelmatig informatie komen over de uitslag van de ADCC-test en de titer van de antistoffen. Wanneer er wordt besloten tot inleiding of wanneer de partus spontaan op gang komt, is het belangrijk dat de kinderarts/neonatoloog door de behandelend verloskundig zorgverlener van de volgende bevindingen, gerelateerd aan de bloedgroepimmunisatie, op de hoogte wordt gesteld:

- Specificiteit van de antistof;
- Laatste ADCC-testuitslag en titer en beloop hiervan in de zwangerschap;
- Meest recente echoscopische bevindingen met betrekking tot eventuele tekenen van anemie en eventuele intra-uteriene behandeling(en) tijdens de zwangerschap;
- Relevante obstetrische voorgeschiedenis met betrekking tot bloedgroepimmunisatie (bijv. eerdere zwangerschap met bloedgroepimmunisatie al dan niet met intra-uteriene behandeling, eerder kind met fototherapie of wisseltransfusie);

Risico erytrocytenantistoffen voor moeder

Naast erytrocytenantistoffen die risicovol kunnen zijn voor de foetus en neonaat, kunnen de antistoffen ook een risico of complicerende factor vormen voor de zwangere zelf bij een eventuele bloedtransfusie. Het is van belang dat de klinisch chemicus een advies uitbrengt over het te volgen transfusiebeleid en dit doorgeeft aan de gynaecoloog/verloskundig zorgverlener.

Bij vragen kan altijd contact opgenomen worden met het laboratorium erytrocytenserologie van Sanquin Diagnostiek: 020-512 33 73 of het Laboratorium Bloedtransfusie (BIBO) 06-25 64 99 52 in Groningen (afhankelijk van waar het bloed naar toe is gestuurd).

Communicatie naar de zwangere en partner

Bespreek het traject van monitoring met mogelijk meerdere bloedafnames en/of echoscopisch onderzoek tijdens de zwangerschap. Zorg dat het duidelijk is voor de zwangere bij wie zij terecht kan met vragen en bespreek wanneer zij aan de bel kan trekken.

Monitoring 1e lijn (zeer laag risico op ernstige anemie)

Als er op basis van laboratoriumonderzoek een zeer laag risico op ernstige anemie bestaat (zie flowchart), zijn extra verloskundige controles niet nodig en kan de zwangerschap in de eerste lijn vervolgd worden. Voor het aanvragen van vervolglaboratoriumonderzoek kan in voorkomende gevallen wel verwijzing naar de tweede lijn geïndiceerd zijn.

Monitoring 2e of 3e lijn (laag of matig risico op ernstige anemie)

Als er op basis van laboratoriumonderzoek een (zeer) laag risico op ernstige anemie is (zie flowchart), zijn extra echoscopische controles niet nodig.
Als er sprake is van een matig risico op ernstige anemie, is de werkgroep van mening dat er eens per twee weken echocontroles geïndiceerd zijn met een meting van de pieksystolische stroomsnelheid in de arteria cerebri media (PSV; zie onder “echoscopisch onderzoek” voor de volledige uitleg). In het geval van stijgende ADCC en/of titer waarbij de afkapwaardes voor verwijzing naar het LUMC nog niet zijn behaald (zie flowchart), zijn wekelijkse echocontroles met PSV-meting het advies.

Indien er onvoldoende expertise in het centrum aanwezig is voor een betrouwbare PSV-meting, dan dient verwezen te worden naar een centrum in de regio.

Voor bovenstaand advies is geen wetenschappelijk bewijs; het advies is gebaseerd op expert opinion. Het advies is bedoeld als handvat voor de dagelijkse praktijk. In geval van twijfel wordt geadviseerd om laagdrempelig contact op te nemen met de dienstdoende gynaecoloog in het Leids Universiteit Medisch Centrum (LUMC) (071-529 88 66 tijdens kantooruren of 071-529 94 17 buiten kantooruren).

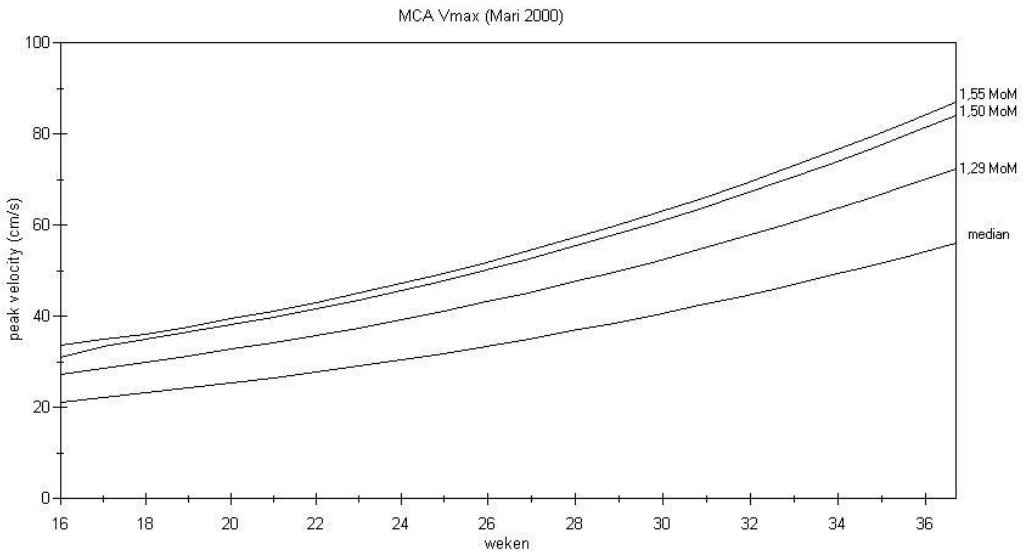
Echoscopisch onderzoek bij matig of hoog risico op ernstige anemie

Naast de standaardanamnese met aandacht voor de kindsbewegingen is het echoscopisch onderzoek de hoeksteen van de diagnostiek naar foetale anemie.
Bruikbare echoscopische parameters voor detectie van foetale anemie zijn [48-51]:

- Toegenomen maximale stroomsnelheden in de arteria cerebri media;
- Cardiomegalie en afname van de myocardcontractiliteit;
- Prehydropische kenmerken zoals echodense darmen als gevolg van vocht in de darmwand;
- Hydropische kenmerken zoals ascites, pleuravocht, pericardvocht en huidoedeem.

De meest gebruikte echoscopische parameter is de pieksystolische stroomsnelheid (PSV) in de arteria cerebri media (ACM). De PSV (ook wel de Vmax genoemd) is in ervaren handen relatief gemakkelijk te meten en interpreteren en heeft goede testkarakteristieken. Een PSV-meting boven de 1,55 MoM kan goed een ernstige foetale anemie voorspellen (figuur 3).

Figuur 3: normaalwaarden van de PSV-MCA tijdens de zwangerschap [51] *G. Mari et al. N Engl J Med 2000.*



Cardiotocografie

Er is bij het voelen van normale kindsbewegingen geen (standaard) indicatie voor antepartum CTG-onderzoek. Zelfs bij zeer ernstige anemie wordt meestal een normaal CTG waargenomen. In sommige gevallen van ernstige anemie wordt een deceleratief of sinusoïdaal patroon gezien.

Foetaal behandelcentrum LUMC

Als er op basis van laboratoriumonderzoek en/of echoscopisch onderzoek aanwijzingen zijn voor (een risico op) ernstige anemie dient onverwijld contact opgenomen te worden met het foetaal behandelcentrum in het LUMC (071-529 88 66 tijdens kantooruren of 071-529 94 17 buiten kantooruren).

Navelstrengpunctie

Uit foetaal bloed dat bij een navelstrengpunctie, ook wel cordocentese genoemd, wordt verkregen kan het foetale hemoglobinegehalte worden bepaald. Om het aantal puncties te beperken verdient het de voorkeur in dezelfde sessie een intra-uteriene transfusie te verrichten en deze ingreep dus alleen te doen wanneer transfusiebloed beschikbaar is.
Naast de risico's van de amnionpunctie komen daar met de cordocentese nog de volgende risico's bij: bradycardieën, bloedingen in de gelei van Wharton (waardoor mogelijk compressie van één of meer navelstrengvaten) en verbloeding naar het vruchtwatercompartiment. Het risico op complicaties ten gevolge van een navelstrengpunctie in deze populatie is 1,6 tot 2,6% [52-54]. Onder de 20 weken ligt dit risico significant hoger (rond de 10%).

Intra-uteriene transfusie

Het is van belang om foetale anemie tijdig te behandelen met een intra-uteriene transfusie (IUT), om hydrops foetalis te voorkomen [55].
Wanneer er op grond van echobevindingen, bestaande uit een PSV boven de 1,5 MoM, cardiomegalie en/of prehydropische kenmerken verdenking is op ernstige foetale anemie, zal bij een termijn onder de 35 weken zwangerschap worden besloten tot intra-uteriene behandeling middels een IUT. Idealiter zal een zwangere ruim voordat dit stadium van ziekte bereikt is al verwezen zijn naar het LUMC. Enerzijds om het stadium van ernstig ziek zijn vóór te blijven en anderzijds om het ouderpaar op een adequate manier voor te bereiden op een eventuele IUT.
De vroegst mogelijke termijn voor een IUT ligt rond de 16 weken. Door intra-uteriene behandeling na 32 weken kan met name winst worden geboekt in het vermijden van iatrogene vroeggeboorte (waarmee zowel neonatale anemie, hyperbilirubinemie als prematuriteit wordt voorkomen). Bij verdenking op ernstige foetale anemie na 35 weken is het advies het kind geboren te laten worden.
De intra-uteriene transfusie is een echogeleide ingreep, die momenteel in Nederland een risico van 0,5-1% op spoedsectio vanwege foetale nood heeft of op sterfte. De overleving van foetussen zonder hydrops die na 2001 behandeld zijn met een IUT is 98% [52].

5. Bevalling

Tijdstip van de bevalling

Voor het bepalen van het moment van de bevalling zijn er verschillende afwegingen te maken.

1. In het derde trimester van de zwangerschap neemt de kans op foetomaternale transfusie toe. Daardoor kan de ernst van de immunisatie toenemen met als gevolg continue hemolyse en kans op ernstige anemie;
2. In de à terme periode neemt de voorspellende waarde van de diagnostische hulpmiddelen af [12];
3. Een rijpere lever kan beter het bilirubine-aanbod verwerken. De vooraf kans op neonatale hyperbilirubinemie is groter bij kinderen geboren < 38 weken;
4. Er zijn nadelen van relatief vroeg inleiden voor de neonaat en de zwangere. Laat-premature neonaten (zwangerschapsduur 34-36+6 weken) hebben vaker respiratoire ondersteuning nodig direct na de geboorte. Tijdens ziekenhuisopname hebben zij in vergelijking met kinderen geboren na een zwangerschapsduur van 38 of meer weken een grotere kans op

respiratoire problemen, hypothermie, voedingsproblemen, hypoglykemie en hyperbilirubinemie. Hierdoor is de kans op heropname in het ziekenhuis groter, naarmate de zwangerschapsduur korter is. Langetermijnfollow-up wordt steeds vaker geadviseerd bij laat-premature kinderen om cognitieve stoornissen, spraak- en taalstoornissen en afwijkend gedrag eerder op te sporen;

5. Voor de zwangere kan inleiden <38 weken bij een onrijpe cervix het verloop van de bevalling ongunstig beïnvloeden en zowel fysieke als emotionele gevolgen hebben.

De balans tussen deze afwegingen zal per antistofspecificiteit en per beloop in de zwangerschap verschillen. De werkgroep heeft op basis van beperkte evidence en dus voornamelijk op basis van expert opinion de balans voor verschillende situaties opgemaakt en opgenomen in de flowchart van figuur 2.

In geval van twijfel wordt geadviseerd om laagdrempelig contact op te nemen met de dienstdoende gynaecoloog in het LUMC (071-529 88 66 in kantooruren of 071-529 94 17 buiten kantooruren).

Locatie van de bevalling

Een belangrijk aspect voor het bepalen van de locatie van de bevalling is het risico op een ernstige hyperbilirubinemie bij de neonaat en de eventuele noodzaak voor een wisseltransfusie.
Doorgaans kan dubbelzijdige en intensieve fototherapie in elk ziekenhuis worden gegeven, maar is er in de afgelopen decennia een daling te zien van het aantal ziekenhuizen dat nog wisseltransfusies uitvoert. Gezien de beschikbaarheid van LED fototherapielampen is ook de verwachting dat de ervaring met het uitvoeren van een wisseltransfusie nog verder vermindert. In de ‘landelijke NVK richtlijn hyperbilirubinemie’ wordt aanbevolen om lokaal afspraken te maken over de locatie van een wisseltransfusie.
Gezien bovenstaande is het belangrijk om bij een matig tot hoog risico op wisseltransfusie de baring te plannen in een ziekenhuis waar een wisseltransfusie kan worden uitgevoerd. Transport terwijl er sprake is van een ernstige hyperbilirubinemie is uiterst ongewenst. Met deze argumenten doet de werkgroep een voorstel voor de locatie van de bevalling afhankelijk van het risico op een wisseltransfusie (zie *figuur 2)*.

Een zwangere met een laag risico (zie *figuur 2, bijlage*) kan in elk ziekenhuis bevallen. Bij een matig risico is het advies te bevallen in een ziekenhuis waar wisseltransfusie mogelijk is. De geboorte van neonaten met (een hoog risico) op ernstige HZFP vindt bij voorkeur plaats in de 3e of 4e lijn waar de benodigde expertise ter plaatse is (zie ook de flowchart).
Er wordt geadviseerd vanaf een matig risico CTG-bewaking te hanteren durante partu. Dit in verband met de mogelijk verminderde reserve van de mogelijk anemische foetus.

6. Postnatale diagnostiek en behandeling

Parameters om af te nemen uit navelstrengbloed bij de neonaat met risico op HZFP

- Hb;
- Reticulocyten;
- ABO- en RhD-typering;
- Typering van het antigeen waartegen de antistoffen gericht zijn (indien antenataal nog niet verricht);
- Directe antiglobulinetest;
- Bilirubine (totaal en geconjungeerd/direct) (niet geïndiceerd bij laag risico op HZFP).

Twee EDTA-buizen of cupjes (2 x 1 mL) en een lithium-heparine of serumbuis (1 mL) zijn doorgaans voldoende.

Hoog risico ernstige HZFP

De geboorte van neonaten met een (hoog risico op) ernstige HZFP vindt bij voorkeur plaats in de 3e of 4e lijn waar de benodigde expertise ter plaatse is (zie ook de flowchart). Neem navelstrengbloed af en bepaal hieruit de parameters zoals hierboven vermeld.
Tijdig starten van intensieve fototherapie voorkomt een aantal wisseltransfusies. Dit stelt eisen aan de beschikbare fototherapielampen en het correct uitvoeren van de fototherapie.

Voor het nadere postnatale beleid inclusief hoe vaak het laboratoriumonderzoek herhaald dient te worden wordt verwezen naar de landelijke NICU-richtlijn ‘Bloedgroep-antagonisme bij neonaten’ en de ‘landelijke NVK richtlijn hyperbilirubinemie’. Een consult kinderarts is altijd geïndiceerd.

Matig en (zeer) laag risico HZFP

Voor het postnatale beleid voor de verschillende antistoffen verwijzen we naar de flowchart van figuur 2.
Neem navelstrengbloed af en bepaal hieruit de parameters zoals hierboven vermeld.
Een consult kindergeneeskunde is ook voor de (zeer) laag-risicogroepgeïndiceerd. Indien de antigeentypering of de directe antiglobulinetest positief is, dan is er ook reden voor bilirubinecontroles à 12 uur; afhankelijk van uitslag frequenter/minder frequent. Hb/Ht zullen afhankelijk van de uitslag vervolgd worden. Een consult kindergeneeskunde is altijd geïndiceerd voor de matig-risicogroep.

Ook bij een laag risico op HZFP dient bij ontslag naar huis de vooraf kans als verhoogd te worden aangemerkt. Dit dient altijd overgedragen te worden naar de eerste lijn.

Indien de neonaat een negatieve antigeentypering heeft of een negatieve directe antiglobulinetest, zal er een gering risico zijn op anemie of hyperbilirubinemie als gevolg van erytrocytenantistoffen en is vervolgonderzoek niet nodig.

De transcutane bilirubinemeting

Er is bij kinderen met vastgestelde HZFP een reden tot controle van zowel het hemoglobine als het bilirubine. Voor het vervolgen van de bilirubineconcentratie kan een transcutane bilirubinemeting gedaan worden (niet in de eerste 24 uur na geboorte), indien deze beschikbaar is, zoals benoemd in module 1 van de landelijke NVK richtlijn hyperbilirubinemie'. Tijdens fototherapie en tot 24 uur na staken van fototherapie is transcutane bilirubinemeting niet betrouwbaar.

Behandeling

Fototherapie staat centraal in de behandeling van de pasgeborene met HZFP. Neonaten met een vastgestelde HZFP hebben een verhoogde kans op versneld doorstijgen van de bilirubineconcentratie met de bijbehorende neurotoxiciteit. Wisseltransfusie is soms noodzakelijk bij falen van de (intensieve) fototherapie [24]. Intraveneuze Immunoglobulines (IvIg) wordt niet meer aanbevolen in de behandeling voor HZFP bij de neonaat (zie 'landelijke NVK richtlijn hyperbilirubinemie').

Lange-termijnfollow-up

Langetermijnfollow-up is niet geïndiceerd [55]. Alleen bij kinderen met risico op kernicterus door een te hoog bilirubine is follow-up geïndiceerd conform de 'landelijke NVK richtlijn hyperbilirubinemie'.

7. Preconceptioneel advies na een zwangerschap gecompliceerd door erytocytenimmunisatie

Bloedgroepimmunisatie wordt over het algemeen vastgesteld tijdens de zwangerschap, veelal bij de eerste trimesterscreening.
Wanneer er eerder een zwangerschap is geweest waarin een bloedgroepimmunisatie speelde, is het aan te bevelen bij hernieuwde kinderwens een preconceptioneel adviesgesprek te voeren. Een deel van de informatie hieronder beschreven komt ook bij de nacontrole aan bod. Indien er in een eerdere zwangerschap sprake was van controles in het LUMC, al dan niet met een intra-uterien behandeltraject, vindt het adviesgesprek plaats in het LUMC.

In dit preconceptioneel adviesgesprek dienen de volgende zaken aan de orde te komen:

- Aard van de immunisatie;
- Zygositeit voor het betreffende bloedgroepantigeen van de partner: dit bepaalt de kans op foetus met het antigeen waartegen er antistoffen zijn
    - Als de partner homozygoot is zal de foetus 100% kans hebben op het betreffende antigeen;
    - Bij een partner die heterozygoot is, is de kans 50% en kan aan het einde van het eerste trimester een foetale typering gedaan worden in maternaal bloed.
- Voorgeschiedenis m.b.t. bloedgroepimmunisatie: ADCC-/titerbeloop, locatie controles, wel of geen IUT's, postnatale behandeling fototherapie/wisseltransfusie, top-up transfusies in de eerste drie levensmaanden;
- Aandacht voor de emotionele belasting van de zwangerschap en wat een toekomstige zwangerschap betekent;
- Bespreken wanneer de zwangere aan de bel moet trekken, eventueel ook bij een volgende zwangerschap.

In het algemeen zal het beloop in een volgende zwangerschap ernstiger zijn dan in de voorgaande zwangerschap; dit is echter niet altijd het geval [56].

In het geval van een zeer belaste voorgeschiedenis met IUT < 20 weken en/of sterfte dient in dit adviesgesprek de optie van vroege start met wekelijkse IVIG-behandeling, om het moment van de 1e IUT uit te stellen, aan de orde te komen. Het heeft de voorkeur patiënte vóór 12 weken zwangerschap te verwijzen [57].
Afhankelijk van wetenschappelijke studies en ontwikkelingen, zoals de FcRn-blokkers die het transport van de antistoffen over de placenta blokkeren, moeten eventuele nieuwe medicijnen ook een plaats krijgen in het adviesgesprek [2].

Los van een zwangerschap is het aan te bevelen dat een vrouw een antistofkaartje bij zich draagt zodat in geval van een volgende zwangerschap of bloedtransfusie zij aan de verloskundig zorgverlener aan kan geven welke antistoffen zij heeft.

8. Bijlagen

1. Flowchart Figuur 2

Voor de leesbaarheid is ervoor gekozen de flowchart als hyperlink aan te bieden.

2. Referenties

1. de Haas, M., et al., *Haemolytic disease of the fetus and newborn.* Vox Sang, 2015. **109**(2): p. 99-113.
2. Castleman, J.S. and M.D. Kilby, *Red cell alloimmunization: A 2020 update.* Prenat Diagn, 2020. **40**(9): p. 1099-1108.
3. Mollison, P.L.E., C.P.; Contreras, M., *Blood transfusion in clinical medicine*. 9th ed. 1993, Oxford: Blackwell.
4. van Aken, W.G. and G.C. Christiaens, *[Prevention, diagnosis and treatment of blood group immunization during pregnancy].* Ned Tijdschr Geneeskd, 1999. **143**(50): p. 2507-10.
5. Ramsey, G., et al., *Low rate of Rhesus immunization from Rh-incompatible blood transfusions during liver and heart transplant surgery.* Transplantation, 1989. **47**(6): p. 993-5.
6. Habets, T., et al., *The development of D antibodies after D-mismatched kidney transplantation in a setting of reduced immunosuppression.* Transfusion, 2018. **58**(1): p. 100-104.
7. Prinzen, L., et al., *Triple red blood cell alloantibody formation after bone-allograft transplantation.* Am J Transplant, 2013. **13**(1): p. 229-31.
8. Quan, V.A., et al., *Rhesus immunization after renal transplantation.* Transplantation, 1996. **61**(1): p. 149-50.
9. Bolia, R., et al., *Rhesus Alloimunization Occurs After Rh Incompatible Liver Transplantation in Children.* Transplantation, 2018. **102**(1): p. e1.
10. Book, B.K., et al., *Evaluation of posttransplant RhD sensitization in RhD-negative renal recipients.* Transplant Proc, 2002. **34**(8): p. 3140-1.
11. Koelewijn, J.M., et al., *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**(8): p. 1721-9.
12. Moise, K.J., Jr., *Management of rhesus alloimmunization in pregnancy.* Obstet Gynecol, 2008. **112**(1): p. 164-76.
13. De Winter, D.P., et al., *History and current standard of postnatal management in hemolytic disease of the fetus and newborn.* Eur J Pediatr, 2023. **182**(2): p. 489-500.
14. van 't Oever, R.M., et al., *Identification and management of fetal anemia due to hemolytic disease.* Expert Rev Hematol, 2022. **15**(11): p. 987-998.
15. Bowman, J., *Thirty-five years of Rh prophylaxis.* Transfusion, 2003. **43**(12): p. 1661-6.
16. van der Ploeg, C.P.B.E., A.; van Lent, M. , *Prenatal screening Infectieziekten en Erytrocytenimmunisatie (PSIE) Procesmonitor 2021*. 2023.
17. Slootweg, Y.M., et al., *Risk factors for RhD immunisation in a high coverage prevention programme of antenatal and postnatal RhIg: a nationwide cohort study.* Bjog, 2022. **129**(10): p. 1721-1730.
18. van 't Oever, R.M., H. Woortmeijer, and M. De Haas, *Erytrocytenantistoffen in the zwangere Nederlandse populatie 2021-2023 (unpublished)*. 2024, Sanquin Diagnostic Services
19. Koelewijn, J.M., et al., *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. **48**(5): p. 941-52.

20. Slootweg, Y.M., et al., *Predicting anti-Kell-mediated hemolytic disease of the fetus and newborn: diagnostic accuracy of laboratory management.* Am J Obstet Gynecol, 2018. **219**(4): p. 393.e1-393.e8.
21. de Winter, D., *Ziekte ernst in de Nederlandse gealloimmuniseerde zwangeren (unpublished)*. Unpublished.
22. Oepkes, D., et al., *Clinical value of an antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity assay in the management of Rh D alloimmunization.* Am J Obstet Gynecol, 2001. **184**(5): p. 1015-20.
23. Ree, I.M.C., et al., *Are fetal bilirubin levels associated with the need for neonatal exchange transfusions in hemolytic disease of the fetus and newborn?* Am J Obstet Gynecol MFM, 2021. **3**(3): p. 100332.
24. Ree, I.M.C., et al., *Neonatal management and outcome in alloimmune hemolytic disease.* Expert Rev Hematol, 2017. **10**(7): p. 607-616.
25. van Kamp, I.L., *Behandeling van foetale anemie bij maternale bloedgroepimmunisatie.* Nederlands Tijdschrift voor Hematologie, 2005. **2**(3): p. 107-114.
26. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. *Bloedonderzoek zwangeren voor professionals*. [cited 2023 21-12-2023].
27. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. *Beleid bij RhD-negatief*. 2018 [cited 2023 21-12-2023].
28. de Haas, M., et al., *Sensitivity of fetal RHD screening for safe guidance of targeted anti-D immunoglobulin prophylaxis: prospective cohort study of a nationwide programme in the Netherlands.* Bmj, 2016. **355**: p. i5789.
29. Wiebe, E.R.C., M.; Aiken, A.R.A.; Albert, A. , *Can we safely stop testing for Rh status and immunizing Rh-negative women having early abortions? A comparison of Rh alloimmunization in Canada and the Netherlands.* Contraception: X, 2019. **1**.
30. Horvath, S., et al., *Induced Abortion and the Risk of Rh Sensitization.* Jama, 2023. **330**(12): p. 1167-1174.
31. Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists, *USE OF RH D IMMUNOGLOBULIN (Anti-D Immunoglobulin) DURING PREGNANCY AND THE POST PARTUM PERIOD* 2020, RANZCOG: https://ranzcog.edu.au/wp-content/uploads/2022/05/NZBS_Use-of-RhD-Immunoglobulin-During-Pregnancy-and-the-Post-Partum-Period.pdf.
32. Schmidt-Hansen, M., et al., *Anti-D prophylaxis for rhesus D (RhD)-negative women having an abortion of a pregnancy up to 13(+6) weeks' gestation: a systematic review and new NICE consensus guidelines.* BMJ Sex Reprod Health, 2020.
33. Queenan, J.T., et al., *Role of induced abortion in rhesus immunisation.* Lancet, 1971. **1**(7704): p. 815-7.
34. National Institute for Health and Care Excellence, *Abortion care*. 2019, NICE: www.nice.org.uk/guidance/ng140.
35. Murray, S. and S.L. Barron, *Rhesus isoimmunization after abortion.* Br Med J, 1971. **3**(5766): p. 90-2.
36. Mark, A., et al., *Foregoing Rh testing and anti-D immunoglobulin for women presenting for early abortion: a recommendation from the National Abortion Federation's Clinical Policies Committee.* Contraception, 2019. **99**(5): p. 265-266.
37. Jorgensen, J., *Rhesus-antibody development after abortion.* Lancet, 1969. **2**(7632): p. 1253-4.
38. Goldman, J.A. and B. Eckerling, *Prevention of Rh immunization after abortion with Anti-Rh (D)-immunoglobulin.* Obstet Gynecol, 1972. **40**(3): p. 366-70.
39. Lo, Y.M., *Fetal DNA in maternal plasma: application to non-invasive blood group genotyping of the fetus.* Transfus Clin Biol, 2001. **8**(3): p. 306-10.
40. Scheffer, P.G., et al., *Noninvasive fetal blood group genotyping of rhesus D, c, E and of K in alloimmunised pregnant women: evaluation of a 7-year clinical experience.* Bjog, 2011. **118**(11): p. 1340-8.

41. Ramsey, G., *Inaccurate doses of R immune globulin after rh-incompatible fetomaternal hemorrhage: survey of laboratory practice.* Arch Pathol Lab Med, 2009. **133**(3): p. 465-9.
42. Kim, Y.A. and R.S. Makar, *Detection of fetomaternal hemorrhage.* Am J Hematol, 2012. **87**(4): p. 417-23.
43. Gielezynska, A., et al., *Quantitative fetomaternal hemorrhage assessment with the use of five laboratory tests.* Int J Lab Hematol, 2016. **38**(4): p. 419-25.
44. Kumpel, B.M., et al., *Quantitation of fetomaternal haemorrhage and F cells in unusual maternal blood samples by flow cytometry using anti-D and anti-HbF.* Transfus Med, 2013. **23**(3): p. 175-86.
45. Bichler, J., et al., *Pharmacokinetics of anti-D IgG in pregnant RhD-negative women.* Bjog, 2003. **110**(1): p. 39-45.
46. Bowman, J.M., *Controversies in Rh prophylaxis. Who needs Rh immune globulin and when should it be given?* Am J Obstet Gynecol, 1985. **151**(3): p. 289-94.
47. Samson, D. and P.L. Mollison, *Effect on primary Rh immunization of delayed administration of anti-Rh.* Immunology, 1975. **28**(2): p. 349-57.
48. Oepkes, D., et al., *The use of ultrasonography and Doppler in the prediction of fetal haemolytic anaemia: a multivariate analysis.* Br J Obstet Gynaecol, 1994. **101**(8): p. 680-4.
49. Oepkes, D., et al., *Ultrasonographic fetal spleen measurements in red blood cell-alloimmunized pregnancies.* Am J Obstet Gynecol, 1993. **169**(1): p. 121-8.
50. Zwiers, C., et al., *Intrauterine transfusion and non-invasive treatment options for hemolytic disease of the fetus and newborn - review on current management and outcome.* Expert Rev Hematol, 2017. **10**(4): p. 337-344.
51. Mari, G., et al., *Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses.* N Engl J Med, 2000. **342**(1): p. 9-14.
52. Zwiers, C., et al., *Complications of intrauterine intravascular blood transfusion: lessons learned after 1678 procedures.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2017. **50**(2): p. 180-186.
53. Klumper, F.J., et al., *Benefits and risks of fetal red-cell transfusion after 32 weeks gestation.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2000. **92**(1): p. 91-6.
54. Van Kamp, I.L., et al., *Complications of intrauterine intravascular transfusion for fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization.* Am J Obstet Gynecol, 2005. **192**(1): p. 171-7.
55. Lindenburg, I.T., et al., *Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine transfusion for hemolytic disease of the fetus/newborn: the LOTUS study.* Am J Obstet Gynecol, 2012. **206**(2): p. 141.e1-8.
56. Van't Oever, R.M., et al., *Severity of haemolytic disease of the fetus and newborn in patients with a history of intrauterine transfusions in a previous pregnancy: A nationwide retrospective cohort study.* Bjog, 2023.
57. Zwiers, C., et al., *Postponing Early intrauterine Transfusion with Intravenous immunoglobulin Treatment; the PETIT study on severe hemolytic disease of the fetus and newborn.* Am J Obstet Gynecol, 2018. **219**(3): p. 291.e1-291.e9.

Colofon
Kwaliteitsnorm Erytrocytenimmunisatie in de zwangerschap

© 2025 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie.

Kwaliteitsnorm
Een afspraak waaraan zorg moet voldoen voor behoud en bevordering van kwaliteit, eenduidigheid van zorg en inzichtelijkheid, waarop beleid en uitvoeringspraktijk kan worden getoetst.

Werkgroepleden kwaliteitsnorm:

Peter Scheffer (WKZ/UMCU)	Voorzitter, NVOG
Renske van 't Oever (LUMC/Sanquin)	Penvoerder
Marinka Post (MCL)	NVOG
Annemieke Middeldorp (LUMC)	NVOG
Joanne Verweij (LUMC)	NVOG
Audrey Coumans (MUMC)	NVOG
Enrico Lopriore (Willem-Alexander Kinderziekenhuis/LUMC)	NVK
Christian Hulzebos (Beatrix Kinderziekenhuis/UMCG)	NVK
Ilse van Ee (Patiëntenfederatie Nederland)	PFN
Maike Broere (Patiëntenfederatie Nederland)	PFN
Martijn Demmers (Star-SHL)	NVKC
Michaël Lukens (UMCG)	NVKC
Dorien Rotteveel (CWZ)	NVKC
Yolentha Slootweg (LUMC)	KNOV
Siska Post	KNOV
Claudia Folman	Sanquin
Joke Koelewijn	Sanquin
Masja de Haas	Sanquin

Deze kwaliteitsnorm is geautoriseerd door:
Nederlandse Vereniging voor Obstetrie & Gynaecologie (NVOG)
Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK)
Patiëntenfederatie Nederland (PFN)
Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde (NVKC)
Koninklijke Nederlandse Organisatie Van Verloskundigen (KNOV)
Nederlands Genootschap van Abortusartsen (NGvA)
Sanquin

en werd vastgesteld op 17 juni 2025, Utrecht.

Deze kwaliteitsnorm vervangt de richtlijn 'Erytrocytenimmunisatie en zwangerschap' 13-11-2009.

Geldigheid en onderhoud
Uiterlijk 2030 bepaalt de Otterlo werkgroep of deze kwaliteitsnorm nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om deze kwaliteitsnorm te herzien. De geldigheid van deze kwaliteitsnorm komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten. De NVOG is als houder van deze kwaliteitsnorm de eerstverantwoordelijke voor de actualiteit van deze kwaliteitsnorm.

Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
Postbus 20075
3502 LB UTRECHT
Tel. 088-1344700
Email: kwaliteit@nvog.nl
Website: www.nvog.nl

Alle rechten voorbehouden
De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: kwaliteit@nvog.nl.

Disclaimer
De NVOG sluit iedere aansprakelijkheid uit voor de opmaak en de inhoud van de voorlichtingsfolders of richtlijn(modules), modelprotocollen, leidraden etc., alsmede voor de gevolgen die de toepassing hiervan in de patiëntenzorg mocht hebben. De NVOG stelt zich daarentegen wel open voor attendering 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: kwaliteit@nvog.nl).