

OPSPORING EN PREVENTIE VAN ZWANGERSCHAPS- IMMUNISATIE

WETENSCHAP

OPZI-onderzoek

Zwangere vrouwen met een positieve IEA-screening hebben behoefte aan meer informatie over de gevolgen van deze uitslag voor henzelf en hun kind. Dit blijkt uit de resultaten van het OPZI-onderzoek, dat het preventieprogramma zwangerschapsimmunisatie evalueert^[1]. Hoe staat het met uw kennis over deze ingewikkelde materie? Vooruitlopend op het verschijnen van het definitieve onderzoeksrapport een overzicht.

*Christine Kramer, Joke Koelewijn,
Masja de Haas, Ellen van der Schoot,
Tanja Vrijkotte en Gouke Bonsel*

Op 1 juli 1998 werden twee maatregelen ingevoerd om de kans op morbiditeit en mortaliteit door irregulaire erythrocyten antistoffen (IEA) te verminderen. Alle zwangere vrouwen worden sindsdien in het eerste trimester gescreend op de aanwezigheid van IEA, waardoor tijdige behandeling mogelijk wordt. Tegelijkertijd krijgen alle rhesus(D)-negatieve vrouwen, die op dat moment nog geen levend kind hebben, bij 30 weken zwangerschap antenatale anti-D-profylaxe toegediend.

Bloedgroepen en irregulaire erythrocyten antistoffen (IEA)

Erythrocyten dragen verschillende bloedgroepantigenen op hun oppervlak. Algemeen bekend zijn de ABO-bloedgroepen en de Rhesus-D-factor (RhD); er zijn echter ruim 200 verschillende bloedgroepen bekend. De bloedgroepantigenen zijn onderdelen van een membraanstructuur: een eiwit-, suiker- of vetzuurketen, dan wel een combinatie hiervan. De aan- of afwezigheid van de bloedgroepantigenen wordt genetisch bepaald.

Tegen elk bloedgroepantigeen bestaat een specifieke antistof. Regulaire antistoffen gericht tegen

het A- en/of het B-antigeen zijn van nature aanwezig bij mensen die het betreffende bloedgroepantigeen missen. Daarnaast kunnen er ook irregulaire erythrocyten antistoffen (IEA) aanwezig zijn. IEA kunnen worden gevormd nadat het lichaam in aanraking is gekomen met een lichaamsvreemd bloedgroepantigeen, bijvoorbeeld bij een bloedtransfusie, waarbij standaard alleen gematched wordt voor ABO- en RhD-bloedgroep, of door een foetomaternale transfusie (FMT) tijdens zwangerschap of bevalling. Een kleine FMT treedt vermoedelijk op bij vrijwel alle bevallingen. In het eerste trimester van de zwangerschap zijn foetale erythrocyten aantoonbaar bij 3% van de zwangeren, in het tweede trimester bij 12%, in het derde trimester bij 45% en post partum bij 64% van de vrouwen.

Als reactie op een lichaamsvreemd antigeen vindt een immuunrespons plaats. Hierbij wordt de lichaamsvreemde structuur (hier het vreemde bloedgroepantigeen) opgenomen door een antigeen presenterende cel; deze cel gaat een interactie aan met een T-lymfocyt die hierdoor geactiveerd wordt. De geactiveerde T-lymfocyt gaat vervolgens een interactie aan met een B-lymfocyt waarna antistofproductie volgt. Deze eerste immuunreactie verloopt vrij traag. Door opbouw van een immunologisch geheugen zal

echter, indien het lichaam wederom met hetzelfde bloedgroepantigeen in contact komt, een snelle immuunrespons optreden. Dit treedt bijvoorbeeld op tijdens een volgende zwangerschap. Vervolgens zal een sterke antistofproductie plaatsvinden. (zie figuur 1)

Vrijwel elke zwangere wordt blootgesteld aan vreemde bloedgroepantigenen, maar slechts een minderheid maakt IEA aan. Of en in welke mate IEA ontstaan, hangt af van de hoeveelheid kinderlijke erythrocyten in de moederlijke circulatie én van de immunogeniciteit (het vermogen om een antistofrespons op te wekken) van het vreemde antigeen in combinatie met de immuunrespons van de individuele vrouw. Van sommige IEA, met name anti-E en anti-C(w), is bekend dat ze ook natuurlijk kunnen voorkomen

Christine Kramer is productmanager bij Sanquin Plasmaproducten;

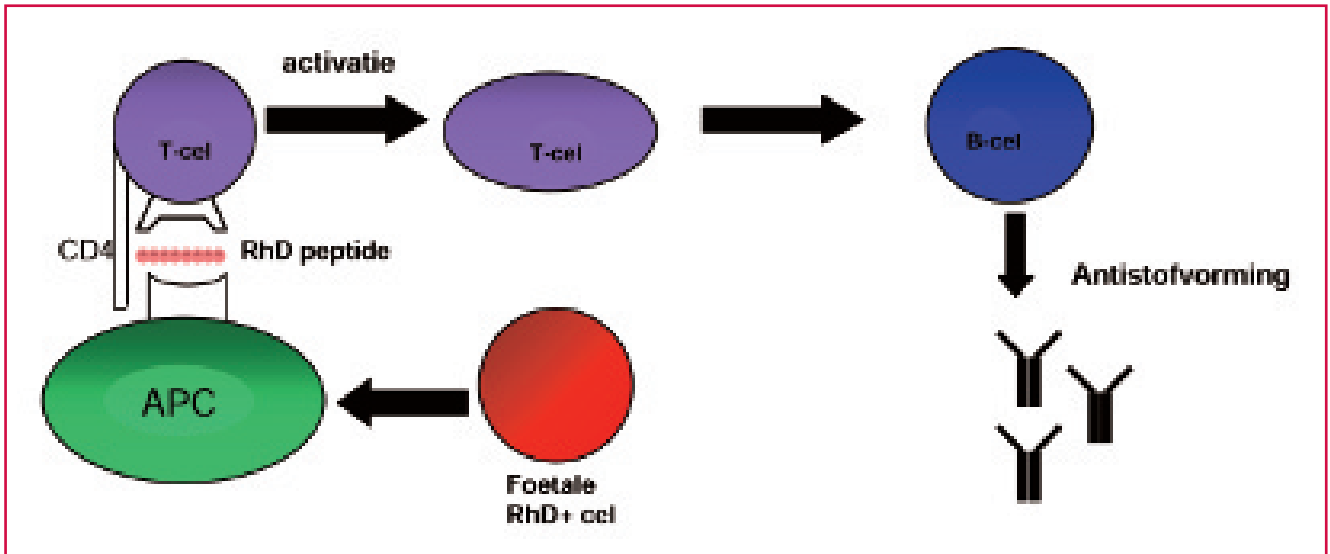
Joke Koelewijn is verloskundige, gezondheidswetenschapper en onderzoeker bij Sanquin Research t.b.v de OPZI-studie;

Masja de Haas is arts en senioronderzoeker bij Sanquin Diagnostiek en Sanquin Research;

Ellen van der Schoot is arts-immunohematoloog, universitair hoofddocent bij de UvA en afdelingshoofd van de afdeling Experimentele immunohematologie van Sanquin;

Tanja Vrijkotte is epidemioloog bij de afdeling Sociale Geneeskunde, Public Health Epidemiology bij de UvA en Gouke Bonsel is hoogleraar in de Sociale Geneeskunde bij de UvA

[1] Bron: Nieuwsbrief 2006 RIVM/CvB, p11.



Figuur 1: immuunrespons na herkenning van RhD-antigeen.

dus zonder voorafgaande bloedtransfusie of zwangerschap.

IEA en hemolytische ziekte van de pasgeborene

Met de aanwezigheid van irregulaire erythrocyten antistoffen moet rekening gehouden worden bij een bloedtransfusie, maar ook kunnen ze tijdens de zwangerschap leiden tot Hemolytische Ziekte van de Pasgeborene (HZP). De regulaire A- en B-antistoffen zijn grotendeels van de IgM-klasse en kunnen de placenta niet passeren. IEA van de IgG-klasse kunnen door de placenta in de foetale circulatie komen. Als het kind positief is voor het betreffende bloedgroepantigeen, binden de IEA zich aan de erythrocyten van het kind, die hierdoor gehemolyseerd worden in de milt, met als gevolg een intra-uteriene anemie. (zie figuur 2 en 3)

Deze anemie kan in ernstige gevallen hartfalen veroorzaken en hydrops foetalis, waaraan het kind kan overlijden. Door de hemolyse stijgt tevens het bilirubinegehalte van het kind. Voor de geboorte wordt het overmaat aan bilirubine geklaard door de moeder maar na de geboorte kan ernstige geelzucht ontstaan, met het gevaar op kernicterus, tegenwoordig ook wel BIND (bilirubin induced neuro-

logical dysfunction) genoemd (De Vries et al. 2005)

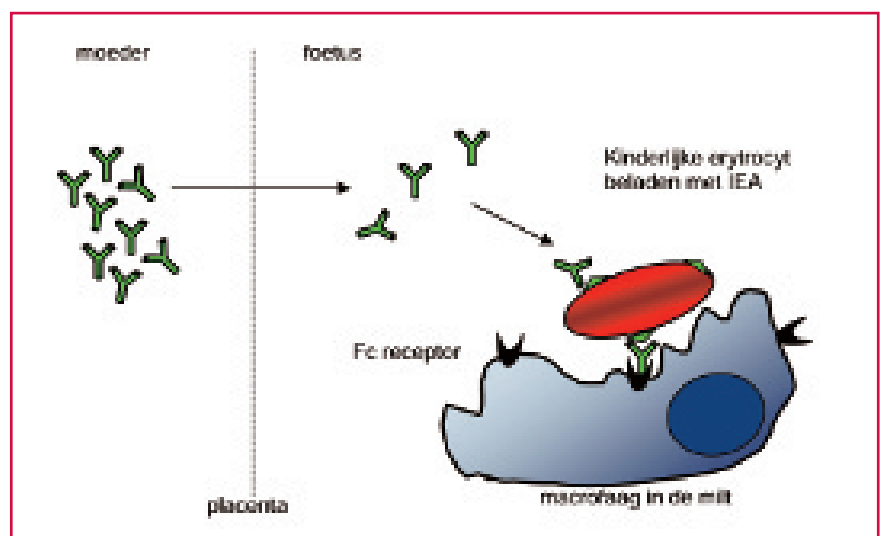
Niet alle IEA leiden in dezelfde mate tot hemolyse. Anti-RhD-IEA zijn de meest gevaarlijke, gevolgd door anti-K en anti-c, maar bij veel andere IEA is het risico vermoedelijk veel kleiner.

Bij ernstige intra-uteriene anemie kunnen intra-uteriene transfusies (IUT) worden gegeven, die gezonde overleving van het kind mogelijk maken. In Nederland worden deze alleen gegeven in het Leids Universitair Medisch Centrum. Het bilirubinegehalte kan post partum verlaagd worden door wisseltransfusies en/of fototherapie.

Klinisch relevant

Niet alle IEA kunnen tot ziekte bij het kind leiden. Alleen IEA die van de IgG-klasse zijn en de placenta kunnen passeren en bovendien gericht zijn tegen een bloedgroepantigeen dat op foetale cellen tot expressie kan komen, kunnen – in theorie – tot HZP leiden. Van alle positieve IEA-screenings in het eerste trimester, blijkt het in 30% om klinisch relevante IEA te gaan; in 23% van de gevallen worden er bij nader onderzoek geen IEA gevonden en in 47% zijn er wel IEA, maar zonder relevantie voor de zwangerschap.

Figuur 2: Schematische weergave van zwangerschapsimmunisatie



Anti-D immunoglobuline

Al in 1609 werd het ziektebeeld van de hemolytische ziekte van de pasgeborene gedocumenteerd door Louise Bourgeois, vroedvrouw van Maria de Medici. Pas in 1941 werd de relatie gelegd tussen dit ziektebeeld en de aanwezigheid van RhD-antistoffen bij de moeder. Zonder profylaxe is de kans op RhD-immunisatie na de geboorte van een RhD-positief kind ongeveer 7%. Vervolgens kan in een volgende zwangerschap – veelal ernstige – HZP optreden. Om HZP ten gevolge van RhD-antagonisme te voorkomen wordt al sinds 1969 na de geboorte van een RhD-positief kind postnataal anti-D-immunoglobuline aan de RhD-negatieve moeder toegediend. Deze postnatale profylaxe leidde tot een afname van de incidentie van nieuwe RhD-immunisaties van 3.5% in 1969 naar 0.6% in 1983, ontdekt bij screening van alle RhD-negatieve zwangeren. (Gezondheidsraad 1992). Dit komt neer op 175-200 nieuwe immunisaties per jaar in Nederland. Deze kunnen het gevolg zijn van het

niet toedienen van postnatale profylaxe of het niet toedienen van extra anti-D in situaties met een kans op verhoogde FMT, maar ook van de kleine FMT's die in vrijwel elke zwangerschap optreden.

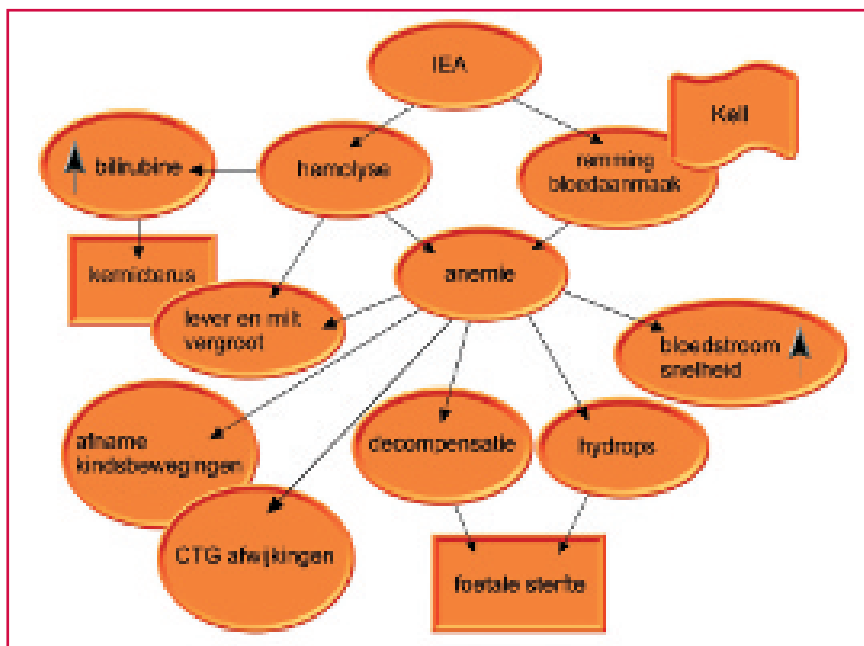
In diverse onderzoeken werd aangetoond dat de kans op RhD-immunisatie nog verder kan worden verkleind door niet alleen postnataal, maar ook tijdens de zwangerschap anti-D-immunoglobuline toe te dienen: de antenatale profylaxe (Jones et al. 2004). Deze antenatale profylaxe is sinds 1 juli 1998 beschikbaar voor RhD-negatieve vrouwen zonder levend kind. De beperking tot het eerste kind is destijds doorgevoerd om de extra benodigde hoeveelheid anti-D-immunoglobuline ook daadwerkelijk beschikbaar te krijgen. De Stichting Sanquin Bloedvoorziening heeft daartoe extra wervingscampagnes voor donors opgezet, waardoor in de extra behoefte kon worden voorzien. Deze donors zijn meestal vrouwen die zelf na een zwangerschap anti-D hebben gemaakt en de gevolgen van RhD-immunisatie zelf hebben ervaren.

Afhankelijk van de doelmatigheid van de antenatale profylaxe kan besloten worden om de beperking - zonder levend geboren kind - aan te passen dan wel op te heffen.

PCR-test

De antenatale toediening wordt ongeacht de RhD-factor van het kind gegeven. In 40% van de zwangerschappen is deze antenatale profylaxe echter niet nodig, omdat het kind RhD-negatief is. Sanquin heeft recent een PCR (polymerase ketting reactie) ontwikkeld, geschikt voor grootschalige toepassing, waardoor vanuit matернаal bloed de foetale RhD-factor bepaald kan worden. Al vroeg in de zwangerschap blijken er namelijk heel kleine hoeveelheden foetaal DNA aanwezig te zijn in de moederlijke circulatie. Op dit DNA kan de RhD-factor van het kind bepaald worden. Deze test maakt gerichte antenatale profylaxe mogelijk aan vrouwen die zwanger zijn van een RhD-positief kind. Het is de bedoeling deze test op korte termijn te implementeren in het huidige preventieprogramma.

Figuur 3: Hoe leiden IEA tot ziekte bij het kind?



Preventieprogramma non-RhD-IEA

De bepaling van ABO- en RhD-bloedgroep en de IEA-screening in het eerste trimester vinden voornamelijk plaats in de streeklaboratoria en ziekenhuislaboratoria. Na een positief resultaat wordt specificiteitsonderzoek verricht bij Sanquin of, voor de drie noordelijke provincies, bij het Bijzonder Instituut voor Bloedgroepenonderzoek (BIBO) te Groningen. Op basis van de bevindingen volgt een advies. Bij RhD-negatieve zwangeren worden in week 30 door Sanquin of het BIBO ABO- en RhD-bloedgroep opnieuw bepaald en wordt er gescreend op IEA, met name RhD-antistoffen.

Diagnostiek

Als klinisch relevante IEA zijn gevonden, wordt bepaald of het bloedgroepantigeen waartegen de moederlijke IEA gericht zijn bij de vader aanwezig is. Hiertoe zendt de verloskundig zorgverlener bloed in van de biologische vader. Als de vader homozygoot is voor het antigeen, heeft het kind dit zeker geërfd. Als de vader heterozygoot is, is er 50% kans dat het kind het bloedgroepantigeen niet heeft geërfd.

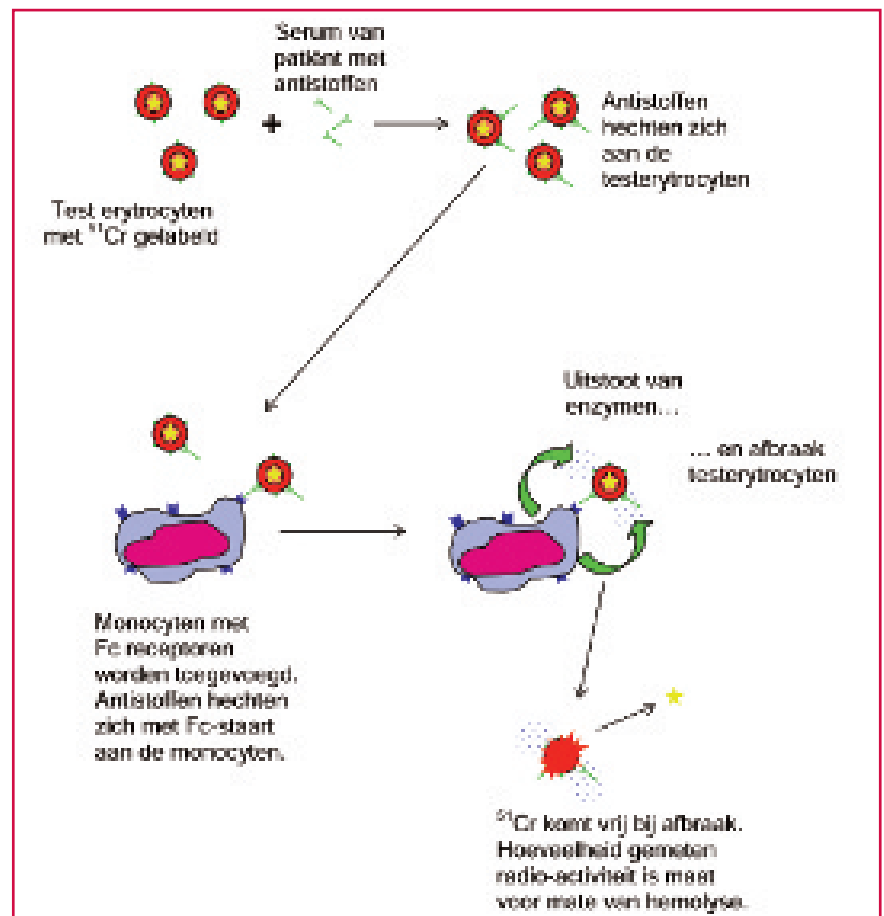
Heeft de moeder RhD-antistoffen en is de vader heterozygoot voor RhD, dan is het met behulp van de PCR-test mogelijk in het plasma van de moeder te bepalen of het kind RhD-positief of -negatief is. Omdat voor deze toepassing van de PCR-test fout-negatieve uitslagen niet acceptabel zijn (het kind zou dan ten onrechte niet verder gemonitord worden), wordt markeronderzoek verricht om er zeker van te zijn dat er, indien geen RhD-gen wordt gevonden, wél foetaal DNA is verkregen uit het maternale bloed. Markers zijn genen waarvoor de vader positief is (liefst homozygoot) en de moeder negatief. Als (een van) deze marker(s) aanwezig is in het moederlijk plasma, moet deze van het kind afkomstig zijn. Als er dan geen RhD-gen wordt gevonden kan met zekerheid worden gezegd dat het kind inderdaad RhD-negatief is. In ongeveer 5% van de gevallen kan er geen uitslag worden gegeven, omdat er geen RhD-gen wordt gevonden in het moederlijke plasma en geen van de gebruikte markers informatief is (Van der Schoot et al., 2003).

Bij IEA tegen andere bloedgroepantigenen dan RhD en een heterozygote vader, is een bepaling van het bloedgroepantigeen mogelijk op DNA, verkregen uit vruchtwater. Omdat een amniocentese

echter risico geeft op fetal loss én op een extra foeto-maternale transfusie (die weer kan leiden tot een snelle stijging van de antistoftiter), moet het nut van de extra informatie goed worden afgewogen tegen het risico van de ingreep. In ieder geval zal, indien de vader antigeen-positief is, de zwangerschap beschouwd worden als at risk voor HZP. Door middel van regelmatige titerbepalingen en ADCC-testen, wordt de zwangerschap gevolgd volgens een door Sanquin en BIBO opgesteld schema. Bij een titerbepaling wordt gekeken naar de hoeveelheid aanwezige IEA, bij de ADCC-test naar de biologische activiteit van de IEA (zie figuur 4). Als titer en/of ADCC boven een bepaalde grens komen is er kans op ernstige hemolyse en dienen verdere klini-

sche controles plaats te vinden in de tweede lijn door middel van echoscopie en dopplerflowmetingen. Tot op dit moment zijn alle grenswaarden vastgesteld op basis van wat bekend is over RhD-antistoffen. De dopplermetingen, waarbij de flow in de arteria cerebri media wordt gemeten, hebben de hoogste sensitiviteit en specificiteit voor het opsporen van anemie bij het kind. Met de echo wordt gekeken naar tekenen van hydrops en naar de grootte van lever en milt. Lever en milt zijn vergroot door verhoogde afbraak van erythrocyten in met name de milt en compensatoire aanmaak vooral in de lever. Een hydrops ontstaat pas bij ernstige anemie. Met de dopplermeting is het mogelijk ernstige anemie op te sporen, voordat een hydrops ontstaat. Een hydrops geeft een duide-

figuur 4. ADCC-test



lijk slechtere prognose voor het kind en kan voorkomen worden door tijdige behandeling met intra-uteriene transfusies.

OPZI

Bij invoering van de preventie-maatregelen in 1998 was niet duidelijk wat het effect hiervan zou zijn in de Nederlandse situatie. Zo is bijvoorbeeld niet bekend of alle

in theorie relevante IEA ook daadwerkelijk tot ernstige HZP kunnen leiden, wat de voorspellende waarde is van de ADCC-test en titerbepalingen voor HZP, welke groepen vooral risico lopen op IEA. De bestaande richtlijnen van de NVOG en de Verloskundige Indicatielijst zijn slechts ten dele evidence-based. Daarom is in 2002 een landelijke evaluatiestudie

gestart naar de effectiviteit en doelmatigheid van Opsporing en Preventie van Zwangerschaps-immunisatie (OPZI). Het OPZI-onderzoek is in opdracht van het College van Zorgverzekeringen uitgevoerd door Sanquin en het AMC. Over de resultaten van de OPZI-studie kunt u meer lezen in een volgend nummer van dit tijdschrift. □

Literatuur

1. Vries MC de, Gerrits GPJM, Wieringen PMV van, Semmekrot BA. *BIND: kernicterus in een modern klinisch jasje*. Tijdschrift voor Verloskundigen januari 2005, pag. 19-22.
2. Kamp IL van. *Intrauterine transfusion for red cell alloimmunization*, Leiden, 2004 (thesis).
3. Hadly A, Soothill P (red.). *Alloimmune disorders of pregnancy*. 1st edition. Cambridge University Press, Cambridge UK. 2002.
4. *Inspectie voor de Gezondheidszorg. Bloedonderzoek in de zwangerschap. Zwangerschapsimmunisatie, Hepatitis B en Lues*. Juni 1998. Ziekenfondsraad. Rijswijk/Amstelveen.
5. Jones ML, Wray J, Wight J, Chilcott J, Forman K, Tappenden P, Beverley C. *A review of the clinical effectiveness of routine antenatal anti-D prophylaxis for RhD-negative women who are pregnant*. BJOG, 2004;111, 892-902.
6. *Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Richtlijn Bloedtransfusie*. Utrecht. 2004.
7. Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M. *Blood Transfusion in Clinical Medicine*. 10th edition. Oxford: Blackwell Science Ltd. 1997.
8. *Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie. Erytrocytenimmunisatie en zwangerschap. Richtlijn nr 50; www.nvog.nl*
9. Overbeeke MAM, Engelfriet CP. *Bloedgroepenonderzoek, theorie en praktijk*. Tweede, herziene druk. Bohn Stafleu van Loghum, Houten, Zaventem 1994.
10. Reid ME, Lomas-Francis C. *The Blood Group Antigen Facts Book*. 1st edition. Academic Press, Inc. San Diego, CA, USA. 1997.
11. *Werkoverleg Verloskunde. Verloskundig Vademecum, Verloskundige Indicatielijst. Ziekenfondsraad. Amstelveen*. 1998.
12. Christiaens GCML, Steegers EAP, Steegers-Theunissen RPM, Kanhai HHH. *Bloedgroepsensibilisatie*. In: Heineman MJ, Bleker OP, Evers JLH, Heintz APM (red.). *Obstetrie en Gynaecologie. De voortplanting van de mens. Vierde herziene druk*. Elsevier Gezondheidszorg, Maarsse, 2001. Pag. 214-222.
13. Schoot CE van der, Tax GH, Rijnders RJ, Haas M de, Christians GC. *Prenatal typing of Rh and Kell blood group system antigens: the edge of a watershed*. *Transfus Med Rev*. 2003 Jan; 17(1): 31-44
14. Novotny V.M.J., Kanhai H.H.H. *Screening op irregulaire antistoffen in de zwangerschap, rhesuantagonisme I*. TvV November 1998, p. 788-792.
15. Dijk B.A. van. *Antenatale anti-RhD-immunoprophylaxe in Nederland, rhesusantagonisme II*. TvV November 1998, p. 794-797.