

Behandeling van foetale anemie bij maternale bloedgroepimmunisatie

Auteur I.L. van Kamp

Trefwoorden bloedgroepimmunisatie, rhesusantagonisme, hemolytische ziekte, foetale anemie, foetale therapie, intra-uteriene bloedtransfusie

Samenvatting

Foetale en neonatale hemolytische ziekte was eeuwenlang een van de belangrijkste oorzaken van perinatale sterfte. Nadat in de vorige eeuw de allo-immunopathogenese van deze ziekte was ontdekt, werd revolutionaire vooruitgang geboekt in de preventie, de diagnostiek en de behandeling hiervan. Deze ontwikkelingen hebben geleid tot een indrukwekkende daling in de perinatale sterfte en de vaak ernstige neonatale morbiditeit van rhesusziekte.

Een mijlpaal was de introductie van de rhesus-D-immunoprofylaxe, waardoor er een forse afname werd gezien in het aantal nieuwe immunisaties. Een bijzondere ontwikkeling was de implementatie in 1963 van de intra-uteriene bloedtransfusie,

de eerste succesvolle methode voor het behandelen van foetale anemie. In de laatste decennia is de intraperitoneale foetale transfusie vervangen door een intravasculaire methode. Met deze methode wordt het bloed direct in de foetale circulatie gebracht met behulp van een navelstrengpunctie of het aanprikken van de foetale lever.

Voor Nederland is de diagnostiek en behandeling van ernstige bloedgroepimmunisatie tijdens de zwangerschap sinds 1965 gecentraliseerd in Leiden. De resultaten van de behandeling van foetale anemie met intra-uteriene bloedtransfusies worden hieronder besproken.

(Ned Tijdschr Hematol 2005;2(3):107-114)

Inleiding

Erythroblastosis foetalis of hemolytische ziekte van de foetus en de pasgeborene was tot circa 50 jaar geleden een van de belangrijkste oorzaken van perinatale sterfte.¹ Nadat rond 1940 de relatie was gevonden tussen perinatale hemolytische ziekte en maternale rhesus-D-immunisatie, werd in latere decennia revolutionaire vooruitgang geboekt in de preventie, de diagnostiek en de behandeling van foetale en neonatale hemolytische ziekte.^{2,3}

Maternale bloedgroepimmunisatie is meestal het gevolg van een foetomaternale transfusie of van bloedtransfusies, waarbij sprake is van incompatibiliteit voor het betreffende antigeen. Nadat in 1969 postnatale rhesus-D-immunoprofylaxe in Nederland werd geïntroduceerd, is de incidentie van nieuwe immunisaties gedaald van 3,6 naar 0,6% (circa 175 gevallen per jaar).⁴ De antenatale rhesus-D-immunoprofylaxe, die in Nederland wordt toegepast sinds

1998, leidt naar verwachting tot een belangrijke verdere afname in het aantal nieuwe immunisaties.⁵

Hoewel maternale rhesus-D-immunisatie van oudsher de belangrijkste oorzaak is van hemolytische ziekte, kan dit beeld ook worden veroorzaakt door immunisatie tegen andere rodebloedcelantigenen waarvan Kell, rhesus-c en Duffy^a de belangrijkste zijn.^{6,7} Uit de voorlopige resultaten van de in 1998 in Nederland ingevoerde routinescreening op irregulaire erythrocytenantistoffen bij alle zwangere vrouwen, blijkt dat de incidentie van klinisch relevante non-rhesus-D-antistoffen ruim 0,2% is.⁸ Het is dan ook de verwachting dat perinatale hemolytische ziekte ondanks alle preventieve maatregelen zal blijven voorkomen.

Een belangrijke mijlpaal in het behandelen van foetale anemie was de introductie in 1963 van de intra-uteriene intraperitoneale bloedtransfusie.⁹ In 1981

werd de eerste intravasculaire foetale transfusie verricht, met behulp van foetoscopie. In latere jaren vond deze behandeling plaats door middel van percutane navelstrengpunctie onder echoscopische controle.^{10,11} Inmiddels is de intravasculaire intra-uteriene transfusie een routinemethode geworden voor het behandelen van ernstige foetale allo-immuunanemie en worden met deze methode overlevingspercentages van circa 90% bereikt.^{12,13}

In het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) worden intra-uteriene transfusies toegepast vanaf 1965.^{13,14} Inmiddels is het LUMC een landelijk referentiecentrum voor invasieve foetale therapie en een van de grootste centra van de wereld voor de diagnostiek en behandeling van foetale hemolytische ziekte tijdens de zwangerschap. In dit artikel worden de belangrijkste aspecten van bloedgroepimmunisatie tijdens de zwangerschap besproken en wordt verslag gedaan van de ervaring met intravasculaire intra-uteriene bloedtransfusies in Nederland.

Pathofysiologie en klinisch beeld

Maternale bloedgroepimmunisatie tijdens de zwangerschap is alleen klinisch relevant indien antistoffen van het type IgG aanwezig zijn, aangezien IgM-antistoffen de placenta niet passeren. Voor het inschatten van het risico voor de foetus op hemolytische ziekte is typering van de bloedgroep van de vader essentieel. Indien de vader heterozygoot is voor het antigeen waarvoor de moeder is gesensibiliseerd, wordt subtypering van de foetus geadviseerd.¹⁵ Bij een antigeennegatieve foetus bestaat er geen risico op hemolytische ziekte.

IgG-antistoffen kunnen zich in de foetale circulatie binden aan het betreffende antigeen op de rode bloedcel. Hierbij speelt de mate van antigeenexpressie op de erythrocyt, die afhankelijk is van de zwangerschapsduur en aard van de immunisatie, een belangrijke rol. De relatief geringe expressie van veel antigenen op de foetale erythrocyt is een verklaring voor het feit dat niet alle maternale IgG-antistoffen aanleiding geven tot foetale hemolyse.

De met antistoffen beladen erythrocyten binden zich veelal aan de Fc-receptoren van macrofagen. Dit proces wordt gevolgd door intravasculaire cytotoxische lysis of fagocytose in de reticulo-endotheliale weefsels. Door de chronische hemolyse ontstaat een reactieve extramedullaire erythropoëse, een proces waaraan de ziekte de eerdere benaming erythroblastosis foetalis ontleent.¹⁶

Foetale hepato- en splenomegalie zijn het directe

gevolg van de hemolyse en de extra aanmaak van rode bloedcellen. Foetale cardiomegalie treedt op bij progressieve foetale anemie en duidt op een dreigende cardiale decompensatie. Foetale hydrops gedefinieerd als vochtcollectie in huid, placenta en sereuze holten, ontstaat bij ernstige anemie en dient te worden beschouwd als het eindstadium van de ziekte.¹⁷ Zonder adequate behandeling treedt in deze fase van het ziekteproces intra-uteriene sterfte op.

Het door hemolyse vrijgekomen ongeconjugeerde bilirubine wordt bij de foetus nog in voldoende mate afgebroken door de moeder. Aangezien de nog onrijpe lever van de pasgeborene niet in staat is de overmaat aan bilirubine te conjugeren, wordt het neonatale ziektebeeld vooral gekenmerkt door ernstige hyperbilirubinemie. Ter voorkoming van kernicterus, een ernstig neurologisch ziektebeeld dat wordt veroorzaakt door neerslag van bilirubine in de basale hersenkernen, is dan ook meestal behandeling van de pasgeborene met fotherapie en wisseltransfusies noodzakelijk.¹⁸

Identificatie van zwangerschappen met een risico op foetale anemie

Bij een heterozygote partner wordt tijdens de zwangerschap veelal foetale typering van het rhesus-D-antigeen verricht met behulp van PCR-onderzoek op vruchtwatercellen.^{15,19} Het is inmiddels ook mogelijk om op foetaal DNA uit het maternale plasma een rhesus-D-typering te verrichten.²⁰ Alleen indien de foetus positief is voor het antigeen waarvoor de moeder is geïmmuniseerd en tevens bekend is dat de circulerende antistoffen hemolytische ziekte kunnen veroorzaken, is er sprake van een potentieel klinisch probleem.

De frequentie van foetale monitoring wordt in belangrijke mate bepaald door de titer van de antistoffen en, in geval van rhesus-D-immunisatie, vooral door de zogenaamde 'antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity' (ADCC)-test.²¹ Deze in vitro test meet de lysis van met radioactief ⁵¹Cr-gelabelde donorerythrocyten.²² Een boostereffect van het maternale immuunsysteem tijdens de zwangerschap wordt veroorzaakt door foetomaternale microtransfusies en leidt vaak tot een stijging van zowel de antistoftiter als de ADCC-test. Bij rhesus-D-immunisatie bestaat een reëel risico op foetale of neonatale hemolyse bij een antistoftiter in de indirecte antiglobulinetest van 1:128 of hoger en bij een ADCC-test van $\geq 50\%$.²³ Bij de overige immunisaties is de waarde van de ADCC-test nog onvoldoende gevalideerd en wordt

vooral afgegaan op de antistof titer.

Tijdens zwangerschappen waarbij een risico bestaat op hemolytische ziekte van de foetus, is wekelijkse controle van de foetale conditie geïndiceerd vanaf een amenorroeduur van 18-20 weken en vindt zondig eveneens behandeling plaats in het landelijke referentiecentrum. Hoewel het van oudsher bekend is dat de ernst van de hemolytische ziekte vaak toeneemt met de maternale pariteit, blijkt in de praktijk dat het beloop van de ziekte niet goed te voorspellen is aan de hand van de obstetrische voorgeschiedenis.

Diagnostiek van foetale anemie

Vanaf 1961 was een spectrofotometrische bepaling van de bilirubine-extinctie in vruchtwater de belangrijkste methode voor het inschatten van de ernst van de foetale hemolyse.²⁴ De bilirubinewaarden werden uitgezet in de zogenaamde Lileycurve.²⁴ Dit onderzoek werd vaak na een interval van 1-2 weken herhaald om de ernst van de hemolyse te vervolgen. Bij hoge waarden (zone III in de Lileycurve) of bij een snelle stijging van de bilirubine-extinctie werd, afhankelijk van de zwangerschapsduur, besloten tot een intra-uteriene transfusie of een electieve baring. In de jaren negentig van de vorige eeuw nam het gebruik van echoscopie en Doppleronderzoek voor de diagnostiek van foetale hemolytische ziekte toe.²⁵ Door de ontwikkelingen op dit gebied in de laatste decennia, is inmiddels gebleken dat echoscopie een zeer betrouwbare methode is voor het diagnosticeren van foetale anemie.²⁵ Tijdens zwangerschappen met een aannemelijk risico op foetale hemolyse wordt daarom wekelijks echoscopisch onderzoek geadviseerd. Aangezien foetale hydrops ontstaat bij ernstige anemie en geassocieerd is met een relatief ongunstige prognose, wordt met behulp van echoscopie vooral gezocht naar vroege tekenen van foetale anemie. Naast metingen van de foetale lever, de milt en het hart, wordt ook het biofysisch profiel van de foetus beoordeeld.²⁶ Omdat een foetus met anemie een hyperdynamische circulatie heeft, wordt met behulp van Doppleronderzoek de piekstromsnelheid gemeten in een arteria cerebri media.²⁷ Dit onderzoek heeft een hoge sensitiviteit voor de aanwezigheid van foetale anemie en wordt daarom beschouwd als een zeer betrouwbare diagnostische methode. Daarom is deze Dopplermeting een veilig alternatief voor de invasieve vruchtwaterdiagnostiek.^{27,28,29}

Uiteraard kan foetale anemie het meest betrouwbaar worden gediagnosticeerd met foetaal bloed. Hiertoe wordt alleen besloten als er een ernstige verdenking

is van foetale anemie, omdat het risico van zwangerschapsverlies bij navelstrengpunctie circa 1,4% is.³⁰ In dezelfde procedure kan dan een intra-uteriene bloedtransfusie worden verricht.

Bij verdenking op foetale anemie wordt tot een amenorroeduur van circa 35 weken besloten tot intra-uteriene behandeling over te gaan. Na die termijn wordt meestal gekozen voor een neonatale behandeling na electieve baring.

Niet-invasieve behandeling van foetale anemie

Vanaf de jaren zeventig van de vorige eeuw werd bij maternale bloedgroepimmunisatie tijdens de zwangerschap vaak preventief een plasmaferesebehandeling toegepast, vooral indien er sprake was van ernstige hemolytische ziekte in de obstetrische voorgeschiedenis.³¹ Vanwege de aangetoonde cyclische aanmaak van antistoffen bij gesensibiliseerde individuen, werd veelal gekozen voor wekelijkse plasmaferese van een klein volume.³² Omdat de preventieve waarde van plasmaferese voor het optreden van ernstige foetale hemolyse nooit goed prospectief is onderzocht, wordt deze behandeling in Nederland tegenwoordig niet meer toegepast tijdens zwangerschappen met maternale bloedgroepimmunisatie.

Een behandeling van de moeder met intraveneus gammaglobuline heeft vermoedelijk een gunstig effect op het optreden en de ernst van de foetale hemolytische ziekte.³³ Hypothesen over het werkingsmechanisme zijn remming van de antistofproductie, Fc-receptorblokkade in reticulo-endotheliaal weefsel en blokkade van het antistoftransport door de placenta. Vanwege de hoge kosten van deze behandeling en de beschikbaarheid van een effectieve en relatief veilige methode voor de behandeling van foetale anemie, wordt ook deze methode niet routinematig toegepast bij maternale bloedgroepimmunisatie tijdens de zwangerschap.

Invasieve behandeling van foetale anemie: intra-uteriene bloedtransfusie

Techniek van intra-uteriene intravasculaire bloedtransfusie

Intra-uteriene bloedtransfusies worden in Leiden verricht tijdens een korte klinische opname van maximaal 24 uur.³⁴ De moeder krijgt voor de transfusie premedicatie toegediend, bestaande uit pethidine, promethazine en indomethacine (ter voorkoming van uteruscontractiliteit). Het operatieteam bestaat

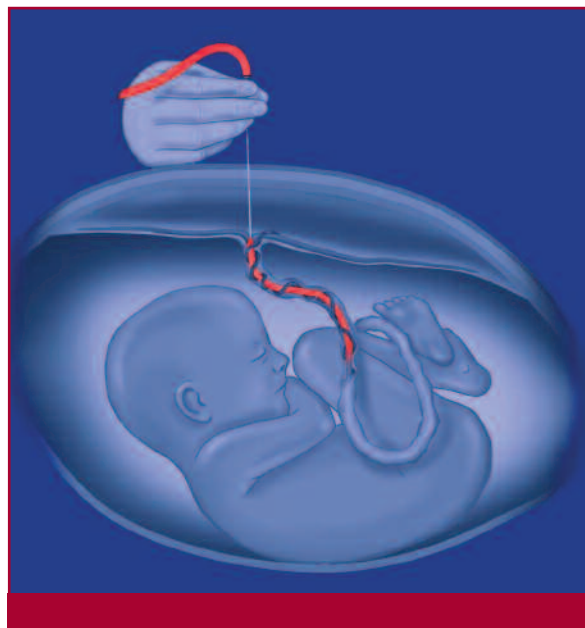
uit een obstetricus, een echografist en twee verpleegkundigen. Onder aseptische condities en na het toepassen van lokale anesthesie wordt onder echoscopische controle een percutane punctie verricht met een spinale naald (diameter 0,7 of 0,9 mm). De eenvoudigste en meest toegepaste techniek is de transplacentaire navelstrengpunctie (zie *Figuur 1*).³⁴

Als dit technisch niet mogelijk is, wordt meestal gekozen voor het aanprikken van het foetale abdomen en wordt de transfusie gegeven in het intrahepatische gedeelte van de vena umbilicalis. In zeldzame gevallen wordt bij transfusie gekozen voor het aanprikken van een losse navelstrenglus of het foetale hart. Klassieke intraperitoneale transfusies worden alleen nog verricht als een intravasculaire procedure niet slaagt, of eventueel in aansluiting op een intrahepatische transfusie, waarbij de naald zich reeds in het foetale abdomen bevindt. Door de combinatie van beide technieken blijft het foetale hemoglobinegehalte langer op peil en kan een volgende transfusie of de electieve geboorte later worden gepland.

Met behulp van een in de behandelkamer aanwezige celteller wordt op het eerste foetale bloedmonster hematologisch onderzoek verricht. Het overige bloedonderzoek wordt na afloop van de procedure verricht en bestaat uit een directe antiglobulinetest, foetale bloedgroepbepaling, biochemie en een Kleihauertest. Omdat foetale bewegingen tijdens de intra-uteriene transfusie kunnen leiden tot ernstige complicaties, wordt vrijwel altijd foetale paralyse toegepast door middel van het intraveneus toedienen van een spierverlapper.^{35,36}

Voor intra-uteriene transfusie wordt een erythrocytenconcentraat gebruikt met een hematocrietwaarde van circa 80%. Het bloed wordt vooraf gewassen en bestraald. Het donorbloed wordt geselecteerd aan de hand van de maternale immunisatie en dient uiteraard negatief te zijn voor de betreffende antigenen. Voor de volledigheid wordt vooraf altijd een kruisproef uitgevoerd met matернаal serum. Donorbloed voor intra-uteriene transfusie dient cytomegalovirus (CMV)-antigeen negatief te zijn en mag niet ouder zijn dan 3 dagen. Bij intra-uteriene transfusie wordt gestreefd naar een posttransfusiehematocrietwaarde van 40 tot 50%. Het transfusievolume wordt berekend aan de hand van de foetale hematocrietwaarde, het geschatte foetoplacentaire bloedvolume en de hematocrietwaarde van het donorbloed (formule van Rodeck).¹⁰

De foetale conditie voor en na de procedure wordt gecontroleerd met behulp van cardiocografie



Figuur 1. Transplacentaire navelstrengpunctie.

(CTG). Tijdens de transfusie worden de frequentie en de contractiliteit van het foetale hart met behulp van echoscopie gecontroleerd. Ten slotte worden de foetale pH en de bloedgasen bepaald in bloedmonsters die werden afgenomen voor en na de transfusie. Het interval tussen geslaagde intra-uteriene transfusies varieert van 1 tot 5 weken. Dit interval wordt bepaald door de posttransfusiehematocrietwaarde, het percentage donorcellen in de foetale bloedcirculatie, de geschatte dagelijkse afname van foetale en donorerythrocyten, en door actuele informatie betreffende de foetale conditie.¹³

Resultaten van intra-uteriene intravasculaire bloedtransfusie in Leiden

Van 1988-2004 werden in het LUMC 350 foetussen tijdens 345 zwangerschappen behandeld voor foetale allo-immunaanemie met intravasculaire intra-uteriene bloedtransfusies. Er waren drie tweelingzwangerschappen met intra-uteriene behandeling van vijf van de zes foetussen. In totaal werden 1.031 intra-uteriene transfusies verricht (mediaan 3 per foetus, spreiding 1-7). De foetale anemie werd in 291 gevallen veroorzaakt door maternale rhesus-D-immunisatie (83%), in 39 gevallen door Kell-immunisatie (11%) en in 16 gevallen door rhesus-c-immunisatie (5%). Ten slotte waren er vier overige immunisaties, respectievelijk tegen Duffy^a, rhesus-E, rhesus-e en Kidd^a. Bij 118 van de intra-uterien behandelde foetussen (34%) was bij de eerste transfusie sprake van hydrops. De overige foetussen hadden anemie zonder tekenen

van hydrops. De mediane amenorroeduur bij de eerste transfusie was 27 weken (spreiding 17-36). Bij foetussen met hydrops was de amenorroeduur bij de eerste behandeling korter dan bij foetussen zonder hydrops (26 versus 29 weken; $p < 0,001$). Bij patiënten met hydrops was ook het mediane hemoglobinegehalte bij de eerste transfusie significant lager (2,0 mmol/l; spreiding 0,7-5,4 mmol/l) dan bij afwezigheid van hydrops (3,8 mmol/l; spreiding 1,2-8,2 mmol/l; $p < 0,001$).

Het totale overlevingspercentage was 91%. Foetale hydrops was geassocieerd met een perinatale overleving van 84%. Bij afwezigheid van hydrops was de prognose aanmerkelijk gunstiger met een totale overleving van 96% van de kinderen ($p < 0,001$). Bij maternale Kell-immunisatie was de overleving na intra-uteriene bloedtransfusies significant lager (79%) dan bij rhesus-D- en rhesus-c-immunisatie (respectievelijk 92 en 100%).

De moeders van de levendgeborenen hadden bij de geboorte een mediane amenorroeduur van 36 weken (29-39 weken) en een hemoglobinegehalte van 6,6 mmol/l (2,8-10,5 mmol/l). De gemiddelde opname duur op de neonatale unit was 8 dagen, gevolgd door ontslag of overplaatsing naar een perifeer ziekenhuis. Bij de eerste 77 levendgeborenen na intra-uteriene intravasculaire transfusies voor foetale anemie werd follow-uponderzoek verricht.³⁷ De uitkomsten werden vergeleken met die van zowel een hoogrisico- als een laagrisicocontrolegroep. Er werd zowel een negatieve correlatie gevonden tussen het aantal intra-uteriene transfusies en de noodzaak tot fototherapie als het aantal intra-uteriene transfusies en het aantal neonatale wisseltransfusies.³⁷

De relatief milde neonatale hyperbilirubinemie wordt verklaard door het feit dat na intra-uteriene transfusies alleen nog donorcellen circuleren, waardoor de gewoonlijk forse hemolyse van foetale cellen ontbreekt. In de eerste drie levensmaanden hadden de kinderen echter nog vaak bloedtransfusies nodig voor de behandeling van persistente anemie, die wordt veroorzaakt door een remming in de aanmaak van erythrocyten.³⁷ Er zijn aanwijzingen dat behandeling met erythropoëtine een gunstig effect heeft op deze chronische anemie.³⁸

Met betrekking tot de uitkomsten op de langere termijn kon worden geconcludeerd dat kinderen na behandeling met intra-uteriene transfusies geen verhoogd risico hebben op minor en major handicaps.³⁷ Deze bevindingen zijn vergelijkbaar met die van andere series.^{39,40} Hoewel de aanwezigheid van hydrops foetalis een relatief ongunstige prognose

geeft voor perinatale overleving, was de uitkomst van deze kinderen op de langere termijn niet anders dan bij de kinderen zonder hydrops.³⁷

Beschouwing

De belangrijke ontwikkelingen in de preventie, diagnostiek en behandeling van bloedgroepimmunisatie tijdens de zwangerschap, hebben in de laatste decennia van de vorige eeuw geleid tot een daling in de perinatale sterfte aan rhesusziekte van circa 450 tot slechts 1 per 100.000 levendgeborenen anno 2000.⁴¹ Intra-uteriene bloedtransfusie, de eerste succesvolle en routinematig toegepaste invasieve foetale behandeling, is een effectieve en relatief veilige methode voor het behandelen van foetale anemie.¹³ Met de intravasculaire techniek is het overlevingspercentage van foetussen met ernstige anemie in onze serie 91%. Deze resultaten zijn vergelijkbaar met die van andere series.¹² Uiteraard hebben ook verbeteringen in het neonatale behandeltraject bijgedragen aan de toegenomen overleving van deze zieke kinderen.

Het feit dat gevallen met ernstige foetale ziekte bij Kell-immunisatie in de beginperiode van onze studie vaak laat werden ontdekt en verwezen, verklaart de relatief slechte perinatale uitkomst van deze kinderen. Sinds de implementatie van een routinescreening van alle zwangere vrouwen op irregulaire erythrocytenantistoffen in 1998, lijkt in ons centrum de uitkomst van zwangerschappen met maternale Kell-immunisatie aanmerkelijk verbeterd te zijn.

Een foetus met allo-immuunhydrops heeft ook na een intra-uteriene behandeling een relatief ongunstige prognose voor overleving.⁴² Alleen ernstige hydrops bleek in ons onderzoek echter geassocieerd te zijn met een slechte uitkomst. Deze bleek te berusten op het persisteren van de hydrops ondanks adequate correctie van de anemie.⁴² Intra-uteriene resolutie van hydrops was geassocieerd met een overlevingspercentage van 98%, terwijl dit bij persisteren van de hydrops slechts 39% bleek te zijn.

Een conclusie van dit onderzoek is dat intra-uteriene behandeling voor foetale anemie bij voorkeur dient te worden gestart alvorens er sprake is van hydrops.⁴² Door het tijdig starten van de behandeling kan het ontstaan van ernstige hydrops worden voorkomen. Er dient echter pas gestart te worden met intra-uteriene transfusie als er een ernstige verdenking bestaat op foetale anemie. Deze invasieve behandeling is namelijk geassocieerd met een risico van zwangerschapsverlies van 1,6% per procedure.⁴³

Voor de optimale timing van intra-uteriene therapie

Aanwijzingen voor de praktijk

Preventieve maatregelen:

1. Toepassing van antenatale en postnatale rhesus-D-immunoprofylaxe bij alle rhesus-D-negatieve zwangere vrouwen volgens richtlijn 50 van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (www.nvog.nl).
2. Aan vrouwen tot de leeftijd van 45 jaar alleen donorbloed toedienen dat compatibel is voor de antigenen Kell, rhesus-c en rhesus-E, ter preventie van potentieel klinisch belangrijke bloedgroepimmunisaties (advies van het College voor de Bloedtransfusie, 1994).

Identificatie van risicozwangerschappen:

1. Screening op irregulaire erythrocytenantistoffen in het eerste trimester van elke zwangerschap.
2. Verrichten van een foetale genotypering, indien de vader heterozygoot is voor het betreffende antigeen.
3. Bij een antigeenpositieve foetus is het beleid afhankelijk van het type immunisatie, de antistoftiter en de 'antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity' (ADCC)-test (flowdiagram in NVOG richtlijn 50; www.nvog.nl).
4. In alle gevallen met een risico op foetale anemie: overleg met het landelijke referentiecentrum voor bloedgroepimmunisatie tijdens de zwangerschap (LUMC tel. 071 526 17 06 of 526 91 11), en verwijs zonodig voor verdere behandeling.

is een tijdige verwijzing naar het landelijke centrum, dat gespecialiseerd is in de geavanceerde diagnostiek en behandeling van foetale anemie, van groot belang.

Conclusie

Intra-uteriene intravasculaire bloedtransfusie is een effectieve en vaak levensreddende behandeling voor ernstige foetale anemie bij maternale bloedgroepimmunisatie.¹³ Aan deze invasieve foetale ingreep zijn uiteraard ook risico's verbonden.⁴³ Een optimale behandeling van zwangerschappen gecompliceerd door maternale immunisatie tegen bloedgroepantigenen bestaat dan ook uit: 1) het identificeren van een foetus met een risico op een ernstige hemolytische ziekte; 2) de tijdige en correcte diagnose van foetale anemie; 3) de behandeling van de anemische foetus met intra-uteriene bloedtransfusies; 4) een optimale planning van de noodzakelijke volgende transfusies en de uiteindelijke electieve geboorte.¹³

Centralisatie van kennis en vaardigheden op dit gebied is van belang voor een goede uitkomst van deze gecompliceerde zwangerschappen.

Referenties

1. Bowman JM. *The management of Rh-Isoimmunization. Obstet Gynecol* 1978;52:1-16.
2. Levine P, Stetson RE. *Unusual case of intra-group agglutination. JAMA* 1939;113:126-7.
3. Landsteiner K, Weiner AS. *An agglutinable factor in human blood recognized by immune sera for Rhesus blood. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1940;43:223.
4. Van Dijk BA, Hirasig RA, Overbeek MAM. *Hemolytische ziekte van de pasgeborene en irregulaire-bloedgroepantagonisme in Nederland: prevalentie en morbiditeit. Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143:1465-9.
5. Crowther CA, Keirse MJ. *Anti-D administration in pregnancy for preventing rhesus alloimmunisation. Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD 000020.
6. Moise KJ Jr. *Non-anti-D antibodies in red-cell alloimmunization. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;92:75-81.
7. Goodrick MJ, Hadley AG, Poole G. *Haemolytic disease of the fetus and newborn due to anti-Fya and the potential clinical value of Duffy genotyping in pregnancies at risk. Transfus Med* 1997;7:301-4.
8. De Haas M, namens Sanquin Research Amsterdam en het Academisch Medisch Centrum Amsterdam, Afdeling

Epidemiologie: persoonlijke communicatie.

9. Liley AW. Intrauterine transfusion of foetus in haemolytic disease. *Br Med J* 1963;2:1107-9.
10. Rodeck CH, Kemp JR, Holman CA, Whitmore DN, Karnicki J, Austin MA. Direct intravascular fetal blood transfusion by fetoscopy in severe Rhesus isoimmunisation. *Lancet* 1981;1:625-7.
11. Bang J, Bock JE, Trolle D. Ultrasound-guided fetal intravenous transfusion for severe rhesus haemolytic disease. *Br Med J* 1982;284:373-4.
12. Schumacher B, Moise KJ Jr. Fetal transfusion for red blood cell alloimmunization in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1996;88:137-50.
13. Van Kamp IL. Intrauterine transfusion for red cell alloimmunization (Thesis). Leiden: Universiteit Leiden; 2004.
14. Bennebroek Gravenhorst J, Kanhai HH, Meerman RH, Ruys JH, Eernisse JG, Stroes TJ, et al. Twenty-two years of intrauterine intraperitoneal transfusions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1989;33:71-7.
15. Bennett PR, Le Van Kim C, Colin Y, Warwick RM, Cherif-Zahar B, Fisk NM, et al. Prenatal determination of fetal RhD type by DNA amplification. *N Engl J Med* 1993;329:607-10.
16. Potter EL. Pathology of erythroblastosis. *Clin Obstet Gynecol* 1964;10:1027-43.
17. Rodeck CH, Santaloya J, Nicolini U. The fetus with immune hydrops. In: Harrison MR, Golbus MS, Filly RA editors. *The unborn patient*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1993. p. 215-27.
18. Shapiro SM. Bilirubin toxicity in the developing nervous system. *Pediatr Neurol* 2003;29:410-21.
19. Fisk NM, Bennett P, Warwick RM, Letsky EA, Welch R, Vaughan JI, et al. Clinical utility of fetal RhD typing in alloimmunized pregnancies by means of polymerase chain reaction on amniocytes or chorionic villi. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:50-4.
20. Lo YM, Hjelm NM, Fidler C, Sargent IL, Murphy MF, Chamberlain PF, et al. Prenatal diagnosis of fetal RhD status by molecular analysis of maternal plasma. *N Engl J Med* 1998;339:1734-8.
21. Erytrocytenimmunisatie en zwangerschap. NVOG Richtlijn 50; www.nvog.nl.
22. Urbaniak SJ, Greiss MA, Crawford RJ, Fergusson MC. Prediction of the severity of rhesus haemolytic disease of the newborn by an ADCC assay. *Lancet* 1981;2:142-3.
23. Oepkes D, Van Kamp IL, Simon MJ, Mesman J, Overbeek 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;184:1015-20.
24. Liley AW. Liquor amni analysis in the management of the pregnancy complicated by rhesus sensitization. *Am J Obstet Gynecol* 1961;82:1359-70.
25. Oepkes D, Brand R, Vandenbussche FP, Meerman RH, Kanhai HH. The use of ultrasonography and Doppler to predict the severity of fetal haemolytic anemia: a multivariate analysis. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:680-4.
26. Manning FA, Platt LD, Sipos L. Antepartum fetal evaluation: Development of a fetal biophysical profile. *Am J Obstet Gynecol* 1980;136:787-95.
27. Dukler D, Oepkes D, Seaward G, Windrim R, Ryan G. Noninvasive tests to predict fetal anemia: a study comparing Doppler and ultrasound parameters. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1310-4.
28. Mari G, Detti L, Oz U, Zimmerman R, Duerig P, Stefos T. Accurate prediction of fetal hemoglobin by Doppler ultrasonography. *Obstet Gynecol* 2002;99:589-93.
29. Oepkes D, Seaward G, Vandenbussche F, Kingdom J, Windrim R, Beyene J, et al. For the Diamond Study Group. Minimally invasive management of Rh alloimmunization: Can amniotic fluid deltaOD450 be replaced by Doppler studies? A prospective multicenter trial. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:S2.
30. Tongsong T, Wanapirak C, Kunavikantikul C, Sirichotiyakul S, Piyamongkol W, Chanprapaph P. Fetal loss rate associated with cordocentesis at midgestation. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:719-23.
31. Clarke CA, Bradley J, Elson CJ, Donohoe WTA. Intensive plasmapheresis as a therapeutic measure in Rhesus-immunized women. *Lancet* 1970;1:793-9.
32. Rubinstein P. Cyclical variations in anti-Rh titer detected by automatic quantitative haemagglutination. *Vox Sang* 1972;23:508-22.
33. Sacher RA, King JC. Intravenous gammaglobulin in pregnancy: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1988;44:25-33.
34. Van Kamp IL, Klumper FJ, Meerman RH, Oepkes D, Scherjon SA, Kanhai HH. Treatment of fetal anemia due to red-cell alloimmunization with intrauterine transfusions in the Netherlands, 1988-1999. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:731-7.
35. Copel JA, Grannum PA, Harrison D, Hobbins JC. The use of pancuronium bromide to produce fetal paralysis during intravascular transfusion. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:170-1.
36. Mouw RJ, Klumper F, Hermans J, Brandenburg HC, Kanhai HH. Effect of atracurium or pancuronium on the anemic fetus during and directly after intravascular intrauterine transfusion. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;78:1-5.
37. Janssens HM, De Haan MJ, Van Kamp IL, Brand R, Kanhai HH, Veen S. Outcome for children treated with fetal intravascular transfusions because of severe blood group antagonism. *J Pediatr* 1997;131:373-80.
38. Nicaise C, Gire C, Casha P, d'Ercole C, Chau C, Palix C. Erythropoietin as treatment for late hyporegenerative anemia in neonates with Rh hemolytic disease after in utero exchange transfusion. *Fetal Diagn Ther* 2002;17:22-4.
39. Doyle LW, Kelly EA, Rickards AL, Ford GW, Callanan C.

Sensorineural outcome at 2 years for survivors of erythroblastosis treated with fetal intravascular transfusions. Obstet Gynecol 1993;81:931-5.

40 Hudon L, Moise KJ Jr, Hegemier SE, Hill RM, Moise AA, Smith EO, et al. Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine transfusion for the treatment of fetal hemolytic disease. *Am J Obstet Gynecol 1998;179:858-63.*

41. Harman CR. Invasive techniques in the management of alloimmune anemia. In: Harman CR, editor. *Invasive fetal testing and treatment. Boston: Blackwell Scientific Publications; 1995. p. 107-91.*

42. Van Kamp IL, Klumper FJ, Bakkum RS, Oepkes D, Meerman RH, Scherjon SA, et al. The severity of immune fetal hydrops is predictive of fetal outcome after intrauterine treatment. *Am J Obstet Gynecol 2001;185:668-73.*

43. Van Kamp IL, Klumper FJ, Oepkes D, Meerman RH, Scherjon SA, Vandenbussche FP, et al. Complications of intrauterine intravascular transfusion for fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol 2005;192:171-7.*

Ontvangen 26 januari 2005, geaccepteerd 13 april 2005.

Correspondentieadres

Mw. dr. I.L. van Kamp, gynaecoloog

Leids Universitair Medisch Centrum
Afdeling Obstetrie, Sectie Foetale
Geneeskunde

Postbus 9600

2300 RC Leiden

Tel.: 071 526 33 60

E-mail: i.l.van_kamp@lumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: geen gemeld.



Iemand verloren aan kanker?

Met zijn of haar naam op de Gedenkplek in het KWF Koningin Wilhelminabos kunt u een dierbare herdenken die - onlangs of lang geleden - aan kanker is overleden.

Kijk voor meer informatie op www.wilhelminabos.nl of vraag de gratis folder aan via de KWF Hulp- en informatielijn 0800-0226622 (gratis).

© KWF Kankerbestrijding, ook als kanker wel het einde betekent.

