

## HANDVAT 46: RISICOFACITOR “RHESUSANTAGONISME IN VOORGESCHIEDENIS”

*Vraag in nieuwe versie Zwanger Wijzer: “Heb je een van deze ziekten gehad tijdens je eerdere zwangerschap(pen)?”*

*Geconstateerd risico “Rhesusantagonisme in voorgeschiedenis”*

### Doel en toepassingsgebied

Bepaalde achtergrondinformatie voor de preconceptiezorg-consulent over risicofactor “Rhesusantagonisme in voorgeschiedenis” om goede informatie hierover te kunnen geven.

### Informatie

#### Achtergrondinformatie zorgverlener

Naast de bloedgroepen A, B, AB en O bepalen de rode bloedcellen ook een ander kenmerk van het bloed, namelijk de rhesus-factor. De rhesus-factor kan leiden tot rhesus-ziekte en is belangrijk voor zwangere vrouwen.

Ongeveer 84% van de mensen heeft de rhesus-factor en is hiermee rhesus(D)-positief. Bij de overige 16% ontbreekt de rhesus-factor, deze mensen noemen we rhesus (D)-negatief. Als een rhesus (D)-negatieve zwangere vrouw een rhesus (D)-positief baby verwacht, kan deze rhesus (D)-factor van het baby aanleiding zijn tot het vormen van antistoffen door de moeder. Tijdens de zwangerschap, maar vooral tijdens de geboorte kunnen rode bloedcellen van het baby in de bloedbaan van de moeder terechtkomen. Omdat het lichaam van de moeder deze rhesus (D)-positieve rode bloedcellen als vreemd herkent, maakt het rhesus (D)-antistoffen aan. Dit gebeurt meestal pas na de bevalling. Daarom is de kans op problemen bij het eerste baby klein.

Tijdens een zwangerschap geeft de moeder via de placenta antistoffen aan haar ongeboren baby. Op die manier krijgt het baby de eerste afweer tegen allerlei ziekten via de moeder. Wanneer de moeder tijdens een vorige zwangerschap rhesus (D)-antistoffen heeft aangemaakt, blijven deze in haar bloed aanwezig en kunnen ze bij een volgende zwangerschap via de placenta in de bloedsomloop van het (ongeboren) baby komen. Hierdoor kunnen dan problemen ontstaan wanneer zij een rhesus (D)-positief baby verwacht. Deze antistoffen van de moeder breken de rode bloedcellen van het baby af en zo krijgt het bloedarmoede. We spreken dan van Rh-immunisatie of Rh-sensibilisatie.

Bij milde vormen van Rh(D) immunisatie kan dit ervoor zorgen dat er na de geboorte veel rode bloedcellen worden afgebroken. Er kunnen dan hoge spiegels van bloedafbraakproducten ontstaan (o.a. Bilirubine) welke schadelijk zijn voor de pasgeborene (stapeling in de hersenen geeft hersenschade). Na de geboorte kan hyperbilirubinemie (te hoog gehalte bilirubine) kan een reden zijn om te starten met fototherapie (zorgt voor snelle afbraak van bilirubine) bij de pasgeborene. In ernstige gevallen waarin fototherapie niet toereikend is, wordt een wisseltransfusie aan het baby gegeven.

Bij zeer ernstige vormen van Rh-immunisatie ontwikkelt de foetus al tijdens de zwangerschap een ernstige anemie. In het meest ernstige geval kan dit leiden tot hydrops foetalis (erythroblastosis foetalis). Een niet herkende en behandelde hydrops kan leiden tot foetale sterfte. Het is daarom van belang om foetale anemie bij vrouwen met Rh(D)-antistoffen tijdig te detecteren.

Indien er sprake is van een foetale anemie kan dit een reden zijn om over te gaan tot het geven van een intra-uteriene bloedtransfusie. Deze behandeling wordt in Nederland alléén in het Leids Universitair Medisch Centrum uitgevoerd.

In een volgende zwangerschap zal het immuunsysteem van de moeder, als zij zwanger is van een Rhesus-D positief baby, vaak meer antistoffen aanmaken. Indien de moeder geïmmuniseerd is geraakt in een van haar vorige zwangerschappen, dan kan de Rh-immunisatie ernstiger verlopen.

Er bestaat een grotere kans op het optreden van ernstige foetale anemie voor de 24<sup>e</sup> week in die zwangerschap met een grotere kans op hydrops foetalis en zelfs intra uteriene sterfte.

Naast de Rh- D kenmerken bestaan er ook andere bloedgroepkenmerken die van belang zijn voor de zwangerschap: dit zijn de antistoffen C, c, E, e, K, s, S, Fy (Duffy), Hofman, Hovekamp, K (Kell) of Kidd (Jk). Men noemt ze ook wel de irregulaire antistoffen. Deze antistoffen zijn in principe niet aanwezig maar kunnen ontstaan na een bloedtransfusie maar ook na een zwangerschap. In principe zijn deze antistoffen niet schadelijk maar bij een bloedtransfusie of zwangerschap is de aanwezigheid van deze antistoffen in het bloed juist wel weer belangrijke informatie.

Tijdens het eerste prenatale bezoek in elke zwangerschap wordt iedere zwangere vrouw standaard onderzocht op bloedgroepen ABO, Rhesus D, Rhesus c en antistoffen tegen bloedgroepen heeft. Dit onderzoek vindt bij voorkeur plaats voor de 13<sup>e</sup> zwangerschapsweek. Het is dus belangrijk dat de zwangere vrouw zich tijdig voor de eerste prenatale controle meldt.

Om de aanmaak van Rh(D) antistoffen te voorkomen kan het nodig zijn om een injectie met anti-Rh(D)-immunoglobuline te geven aan Rh(D)-negatieve vrouwen. (zie tabel 1). In week 27 van de zwangerschap wordt in het bloed van Rh(D)-negatieve zwangere vrouwen een foetale Rh D-typering verricht. Tevens vindt er een herhaling van de screening op irregulaire antistoffen plaats.

Indien de foetus Rh(D)-positief blijkt, ontvangt de zwangere vrouw bij een zwangerschapsduur van 30 weken 1000 IE anti-D Immunoglobuline toegediend. Na de bevalling wordt een herhalingsinjectie gegeven ter voorkoming van de vorming van antistoffen. (Zie tabel 1 en 2).

Indien er reeds sprake is van Rh D-immunisatie heeft het geven van profylaxe door het toedienen van immuunglobulinen geen zin meer.

Vrouwen met irregulaire antistoffen moeten verwezen worden naar een gespecialiseerd PCZ spreekuur<sup>1</sup>. Dit betreft vooral de vrouwen waarbij de antistoffen kunnen leiden tot foetale anemie dan wel vrouwen voor wie compatibele donorerythrocyten moeilijk te verkrijgen zijn.

Indien er in een eerdere zwangerschap sprake was van hemolytische ziekte van de foetus of pasgeborene (HFZP) is het noodzakelijk een vrouw in elke volgende zwangerschap te verwijzen naar de 2<sup>e</sup> lijn, of zelfs naar een specialist in foetale therapie. Deze verwijzing dient tijdig plaats te vinden (bij voorkeur 10 weken voorafgaand aan de termijn waarbij in de vorige zwangerschap problemen ontstonden)

## Informatie cliënt

Bloedgroepen zijn kenmerken van eiwitten die aan de buitenkant van rode bloedcellen zitten. De meest bekende bloedgroepkenmerken zijn namen A, B, O In totaal zijn er meer dan 200 bloedgroepen bekend. De rhesusfactor (Rh-factor) is een ander genetisch/erfelijk kenmerk van rode bloedcellen. Indien je het D-antigeen op je rode bloedcellen hebt is er sprake van een Rh(D)-positieve bloedgroep hebben. Het afweersysteem reageert heel sterk met het maken van antistoffen indien een Rh(D)-negatieve vrouw (geen D eiwit) in contact is geweest met Rh(D) positief bloed (wel D eiwit). Indien er bij een Rh D negatieve zwangere antistoffen zijn tegen het D antigeen kan dit gevolgen hebben voor een Rh(D)-positief baby. Deze antistoffen tegen het D-antigeen zijn aangemaakt indien eerdere contact is geweest met Rh(D)-positief bloed).

Bij de eerste zwangerschapscontrole wordt bloed afgenomen om te testen op bloedgroep, rhesusfactor, en antistoffen. Dit gebeurt bij voorkeur voor de 13<sup>e</sup> zwangerschapsweek. Het is dus belangrijk dat u op tijd de eerste afspraak maakt in de zwangerschap. In de 27<sup>e</sup> zwangerschapsweek wordt bij Rh(D) negatieve moeders in het bloed onderzocht of de baby Rh(D)-positief of negatief is. Indien de baby D positief is en er is bij de moeder geen sprake van de vorming van antistoffen, dan krijgt de moeder bij 30 weken zwangerschap een injectie met Rh D antistoffen die ervoor zorgen dat een eventuele aanmaak van antistoffen wordt voorkomen. Na de bevalling wordt deze injectie bij Rh(D) negatieve moeders die bevallen zijn van een Rh-D

positief baby herhaald.

Naast het zwanger zijn van een Rh(D) positieve baby, kunnen er ook andere redenen zijn waarom Rh(D) negatieve zwangere vrouwen een injectie met Rh(D) antigeen moeten krijgen.

Deze staan vermeld in tabel 1 en 2.

## Welke behandeling is nodig?

Als een vrouw wel Rh(D)-antistoffen heeft aangemaakt, kunnen de rode bloedcellen van de baby worden afgebroken. We noemen dit hemolyse. Bij milde vormen van afbraak van de rode bloedcellen is dit niet ernstig, maar kan het wel nodig zijn dat het baby na de geboorte onder blauwe lampen gelegd wordt. Deze blauwe lampen zorgen ervoor dat de schadelijke stoffen die vrijkomen bij het afbreken van de rode bloedcellen, worden opgevangen en afgevoerd via de lever en de nieren. Soms is er een wisseltransfusie nodig als de blauwe lampen niet voldoende helpen. Het 'verontreinigde' bloed van de baby wordt dan vervangen door bloed van een donor waardoor de schadelijke stoffen verdwijnen en de baby geen gevaar meer loopt.

Bij zeer ernstige vormen van bloedafbraak (ernstige hemolyse) blijven er te weinig rode bloedcellen over in het bloed van de baby. De baby krijgt dan moeite om het bloed rond te blijven pompen in zijn lichaam waardoor er vochtophopingen gaan ontstaan in de baby. We noemen dit hydrops foetalis. Uw verloskundige of gynaecoloog kan dit zien tijdens een echo onderzoek.

Soms is het nodig om al tijdens de zwangerschap de baby een bloedtransfusie te geven omdat het tekort aan rode bloedcellen te groot wordt. Als dit nodig is, dan moet u daarvoor naar het Leids Universitair Medisch Centrum.

Als er bij u antistoffen tegen rode bloedcellen zijn gevonden, kunt u hierover vóórafgaand aan de zwangerschap advies krijgen op een gespecialiseerd PCZ spreekuur.

Als u in een vorige zwangerschap een baby had met symptomen van rode bloedcelafbraak, moet u vroeg in de volgende zwangerschap gecontroleerd worden door de gynaecoloog. U moet er rekening mee houden dat mogelijke bloedafbraak in een volgende zwangerschap ernstiger kan verlopen (uw aanstaande baby zal er meer last van hebben) en er moet mogelijk eerder actie ondernomen worden.

## Concrete aanbevelingen

- Bepaling van irregulaire antistoffen preconceptioneel of vroeg in de zwangerschap
- Verwijs vrouwen met irregulaire erythrocytenantistoffen naar een gespecialiseerd PCZ spreekuur.
- Bij vrouwen die Rh(D)-negatief zijn: indien na een miskraam bij 10 weken of meer geen injectie met Rh(D) gegeven is of indien de anamnese andere aanwijzingen geeft voor sensibilisatie (zie tabel 1, NVOG), is bepaling van irregulaire antistoffen aangewezen.
- Bij vrouwen die Rh(D)-negatief zijn en zwanger zijn: in week 27 bepaling foetale Rh(D)-typering en herhaling bepaling irregulaire antistoffen. Als de foetus Rh(D)-positief blijkt, in week 30 en postpartum toediening anti-RhD-Ig 1000 IE aan de baby (zie tabel 2).

## Bronnen

1. Egbor M, Knott P et al. Red-cell and platelet alloimmunisation in pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2012 Feb;26(1):119-132.
2. Erythrocytenimmunisatie. Preconceptionele advisering. EAP Steegers et al. (in bewerking)
3. Lobato G, Soncini CS. Relationship between obstetric history and Rh(D) alloimmunization severity. Arch Gynecol Obstet. 2008 Mar;277(3):245-248
4. NVOG richtlijn Erythrocytenimmunisatie en zwangerschap, v2.1, 2009, laatste wijziging juni 2011
5. [http://www.rivm.nl/Onderwerpen/B/Bloedonderzoek\\_zwangeren/Voor\\_professionals](http://www.rivm.nl/Onderwerpen/B/Bloedonderzoek_zwangeren/Voor_professionals)
6. Rhesus-bloedgroep tijdens de zwangerschap. RIVM Patiëntenvoorlichtingsbrochure. 2014. [http://www.rivm.nl/dsresource?objectid=rivmp:238666&type=org&disposition=inline&ns\\_nc=1](http://www.rivm.nl/dsresource?objectid=rivmp:238666&type=org&disposition=inline&ns_nc=1)
7. Green-top Guideline no. 65: The management of women with red cell antibodies during pregnancy. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. 2014.
8. <https://www.zwangerwijzer.nl/vragen/module/27/pagina/3> ErasmusMC/Star-MDC, 2006.

## Tabel 1 Indicaties voor toediening van anti-d aan rhesus-negatieve zwangeren

(Bron: NVOG richtlijn Erytrocytenimmunisatie en zwangerschap, v2.1, 2009)

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

\* IGZ- Bulletin 1998: ondergrens van 10 weken amenorroeduur. Als instrumentatie heeft plaatsgevonden, is er geen ondergrens

\*\* Vóór anti-D-toediening wordt aanbevolen de mate van FMT te objectiveren (bv. met de Kleihauer-Betketest). Bij FMT > 20 ml dient men de anti-D-dosis te berekenen (1000 IE per 20 ml D positief bloed met een hematocriet van 50%).

## Tabel 2: Vervolgacties na 12<sup>e</sup> weeks bloedonderzoek in de zwangerschap

[http://www.rivm.nl/Onderwerpen/B/Bloedonderzoek\\_zwangeren/Voor\\_professionals/Uitvoering/Vervolgacties](http://www.rivm.nl/Onderwerpen/B/Bloedonderzoek_zwangeren/Voor_professionals/Uitvoering/Vervolgacties)

### Rhesus-D-factor

Voor zwangere vrouwen die rhesus-D-negatief zijn:

- De verloskundig zorgverlener maakt met de zwangere een afspraak voor bloedafname in week 27 (week 27+0-29+0). Het bloed mag niet worden afgenomen voor week 27.
- Sanquin Diagnostiek screent het bloed op de aanwezigheid van D-IEA (irregulaire erythrocytenantistoffen) en andere IEA, en verricht een foetale Rh(D)-typering.
- Op geleide van de uitslag van de foetale Rh(D)-typering krijgen vrouwen die zwanger zijn van een Rh(D)-positief baby in week 30 van de zwangerschap anti-Rhesus (D)-immunoglobuline (anti-RhD-Ig ofwel anti-D).
- Postpartum toediening van anti-RhD-Ig (uiterlijk binnen 48 uur) vindt eveneens plaats op geleide van de uitslag van de foetale Rh(D)-typering. Navelstrengbloedbepaling van de RhD-bloedgroep van het baby vindt alleen nog in uitzonderingssituaties plaats door lokale laboratoria:
  - Bij een ontbrekende uitslag van de foetale Rh(D)-typering.
  - Bij de geboorte van meerlingen met een positieve foetale Rh(D)-typering.
  - Bij zeldzaam voorkomende genetische variatie (op geleide van de uitslag van Sanquin).

### Rhesus-C-factor

Voor zwangere vrouwen die rhesus-C-negatief zijn:

- De verloskundig zorgverlener maakt met de zwangere een afspraak in week 27 voor bloedafname.
- Sanquin Diagnostiek screent het bloed op de aanwezigheid van laat gevormde c-IEA (en andere IEA).

### Irregulaire erythrocytenantistoffen (IEA)

Voor zwangere vrouwen bij wie irregulaire erythrocytenantistoffen worden aangetoond:

- Bij een afwijkende uitslag voor IEA, zowel in het eerste bloedonderzoek als later in de zwangerschap, bepaalt Sanquin Diagnostiek (of BIBO voor bloedmonsters vóór week 13) door middel van specificatieonderzoek het type IEA. De uitslag hiervan bepaalt verdere acties.
- Bij zwangere vrouwen bij wie potentieel klinisch relevante IEA zijn aangetoond, wordt ook bloed van de vader onderzocht.
- Afhankelijk van de uitslagen kan regelmatig vervolgonderzoek nodig zijn, of verwijzing naar de tweede of derde lijn.