



K-immunisatie en zwangerschap



1. immunisatie voorkomen door K-gematchte transfusie
2. nieuws over laboratoriummonitoring bij anti-K



Jessie Luken, Sanquin Diagnostiek
Yolentha Slootweg, Sanquin en LUMC



Ontstaan en risico van K-antistoffen

Ontstaan van K-antistoffen:

- Bloedtransfusie niet gematcht voor K-antigeen
- Foetomaternale transfusie (3^e trimester 46%, post partum 64%)

K-antistoffen: Hemolyse en inhibitie van erythropoëse → foetale anemie
->hemolytische ziekte van de foetus en pasgeborene (HZFP)

HZFP onbehandeld:

- Foetale hydrops – asfyxie – perinatale sterfte
- Neonatale hyperbilirubinemie – kernicterus – hersenschade





Preventie van K-immunisatie door transfusie

- Prevalentie van K-antigeen: 9%
- Alle Nederlandse donors zijn getypeerd voor:
Rh-antigenen (C, c, D, E, e) en K
- Richtlijn Bloedtransfusie 2004:
Selecteer K-compatibel bloed bij transfusie voor vrouwen < 45 jaar

Onderzoeksvraag

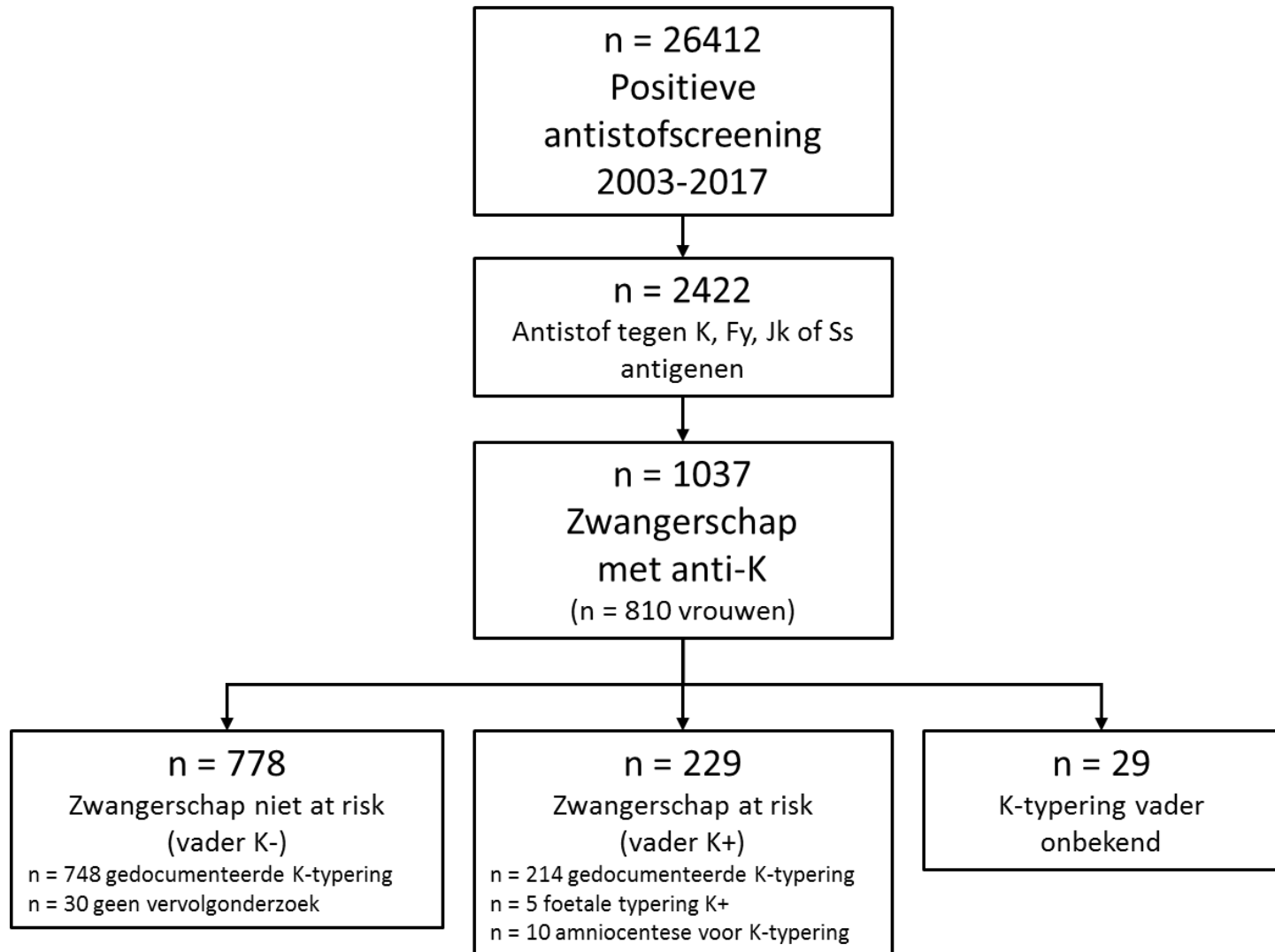
Wat is het effect van deze maatregel op het voorkomen van K-immunisatie tijdens de zwangerschap?

E- K-





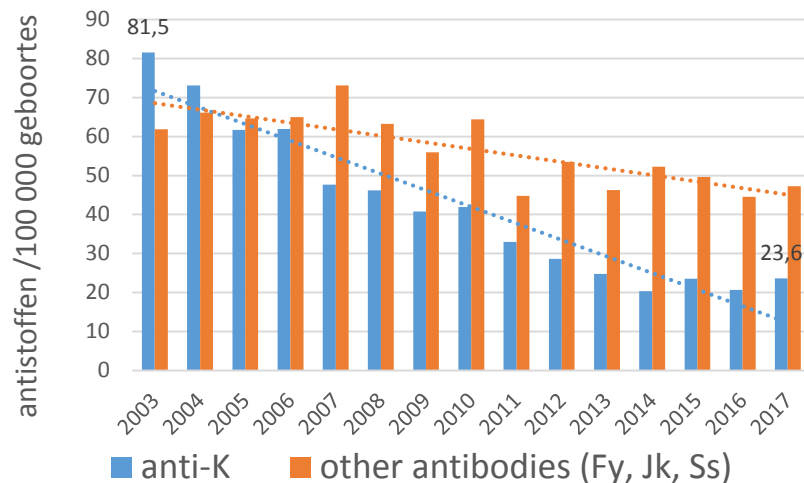
Wat is het effect van K-matching voor vrouwen <45 jaar op het voorkomen van K-immunisatie in de zwangerschap?



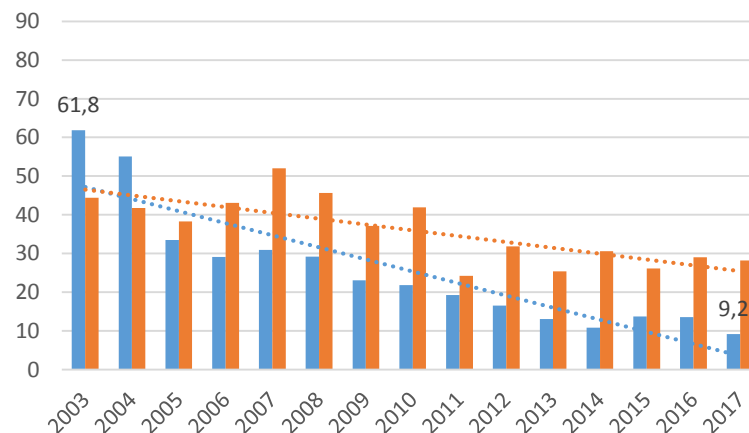


Prevalentie van anti-K is gedaald 2003-2017

Prevalentie van antistoffen in 1^e trimester



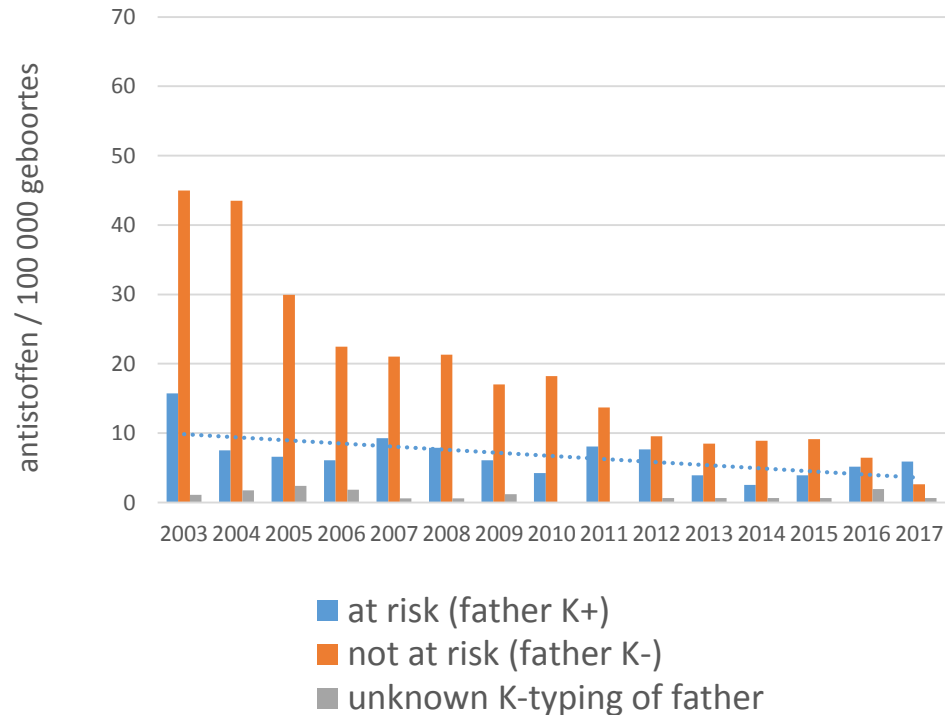
Voor het eerst aangetoonde antistoffen



	Alle antistoffen	Voor het eerst aangetoonde antistoffen
Anti-K	71% regressie coëfficiënt: -4.2 (95% CI -5.0 tot -3.5)	85% regressie coëfficiënt: -3.1 (95% CI -4.0 tot -2.2)
Andere antistoffen Jk, Fy, Ss	24% regressie coëfficiënt: -1.7 (95% CI -2.4 tot -1.0)	36% regressie coëfficiënt: -1.5 (95% CI -2.2 tot -0.8)



K-typering van de vader: Zijn zwangerschappen 'at risk' voor HDFN?



K-immunisatie na transfusie?:

- vaders zijn K+ in 9%

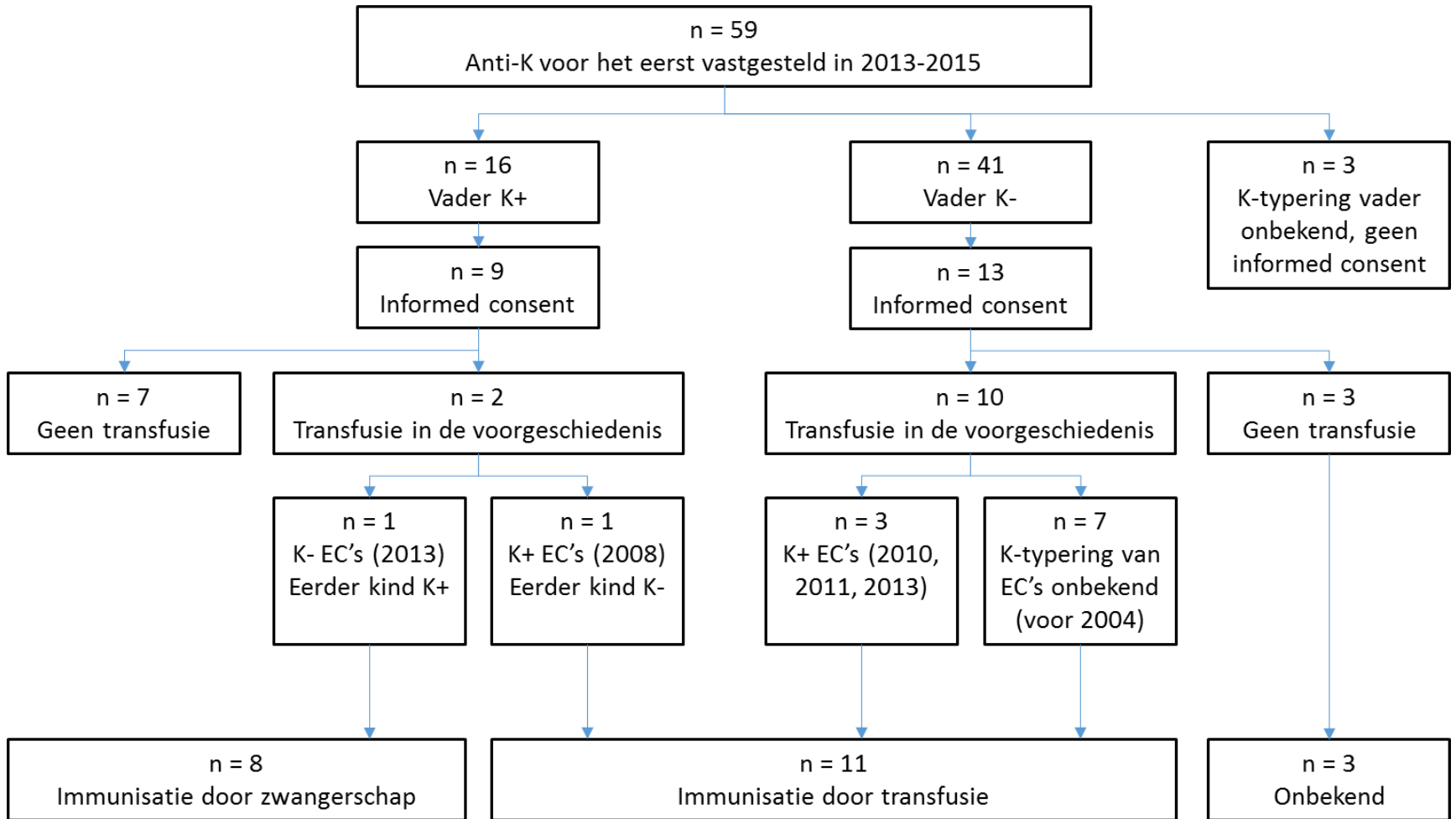
- kinderen zijn K+ in 4.5%

Steeds minder anti-K t.g.v. transfusie (met K- vader)

Bescheiden daling van zwangerschappen 'at risk'



K-immunisatie na transfusie of zwangerschap?





Conclusie

Significant grotere daling van prevalentie van anti-K (71%) tijdens de zwangerschap vergeleken met andere antistoffen (24%)

Prevalentie is relatief laag voorafgaand aan matching (2003):

81.5 per 100 000 geboortes

(100 per 100 000; Goldman, Transfusion 2015;55:1486-1491, Mollison's Blood Transfusion in Clinical Medicine, 2005)

Een eenvoudige preventieve maatregel resulteert in:

- Een klein effect op de prevalentie van anti-K gemedieerde HZFP
- Reductie in kosten van antistofidentificatie, typeren van partners en follow up
- Minder vaak positieve antistofscreening rondom de bevalling
- Minder bezorgdheid tijdens zwangerschap



Nieuws over laboratoriummonitoring bij anti-K: HZFP risicomanagement



Original Research

ajog.org

OBSTETRICS

Predicting anti-Kell-mediated hemolytic disease of the fetus and newborn: diagnostic accuracy of laboratory management

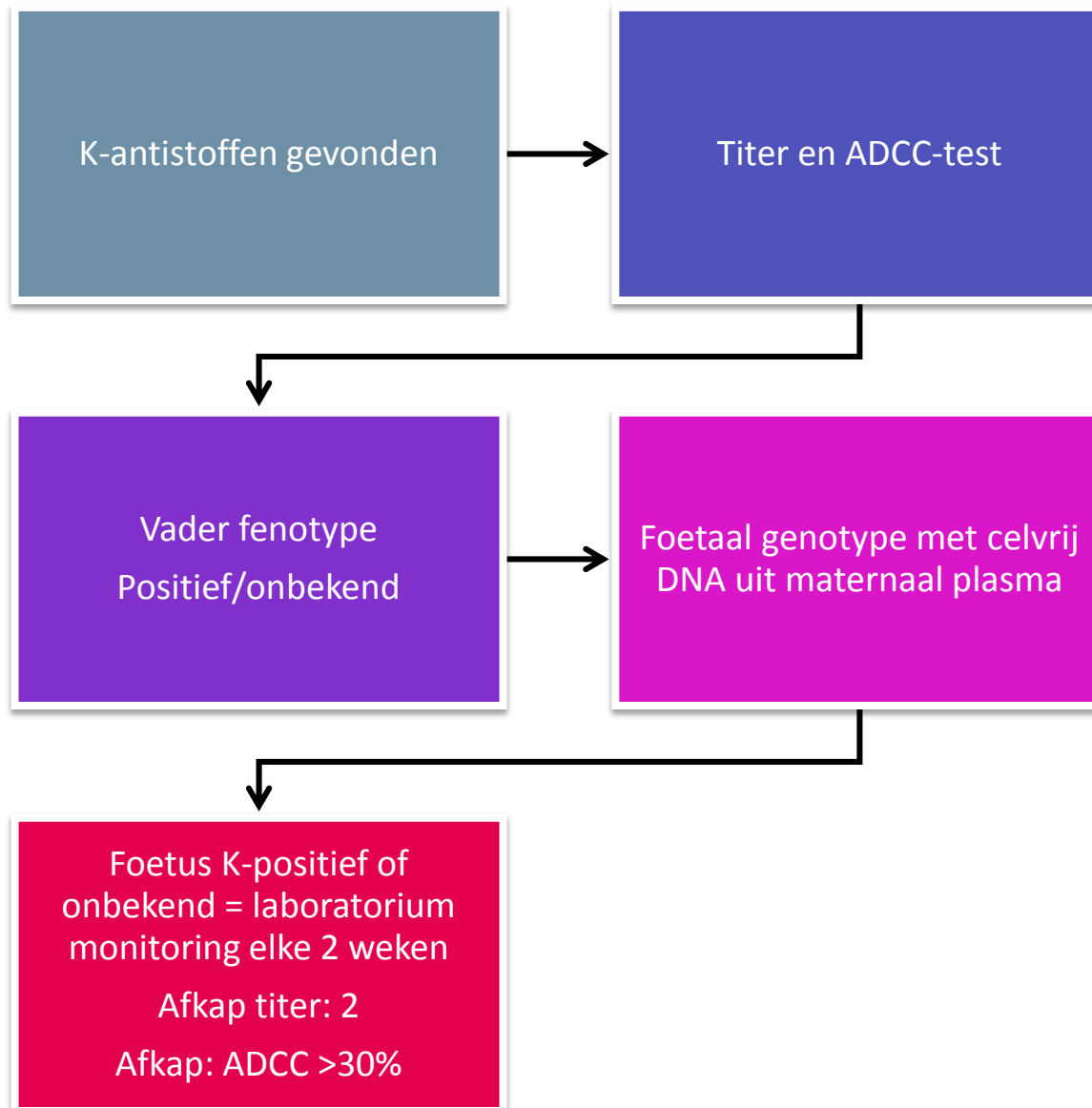
Yolentha M. Slootweg, MSc; Irene T. Lindenburg, MD, PhD; Joke M. Koelewijn, PhD; Inge L. Van Kamp, MD, PhD; Dick Oepkes, MD, PhD; Masja De Haas, MD, PhD

Am J Obstet Gynecol. 2018 Oct;219(4). Epub 2018 Jul 29.





Huidige route van laboratorium testen





Anti-K in zwangerschap: HZFP risicomangement



Waarom ADCC-test en titer gebruiken?

- ADCC is heel accuraat in voorspellen foetale hemolyse bij RhD-immunisatie
- Titer is indicator voor ernst alloimmunisatie (>16 (of ≥ 32) voor anti-D)

Voorgestelde afkapwaarden om ernstige HZFP anti-K gerelateerd te voorspellen:

2, 8 and 32^{1-4} voor titer en $\geq 30\%$ for ADCC ^{5,6}

Evidence voor de optimale afkapwaarde mist

1. McKenna et al, Obstetrics & Gynecology (1999)

2. Leggat et al, BJOG (1991)

3. van Wamelen et al, Obstetrics & Gynecology (2007)

4.

5.

6.

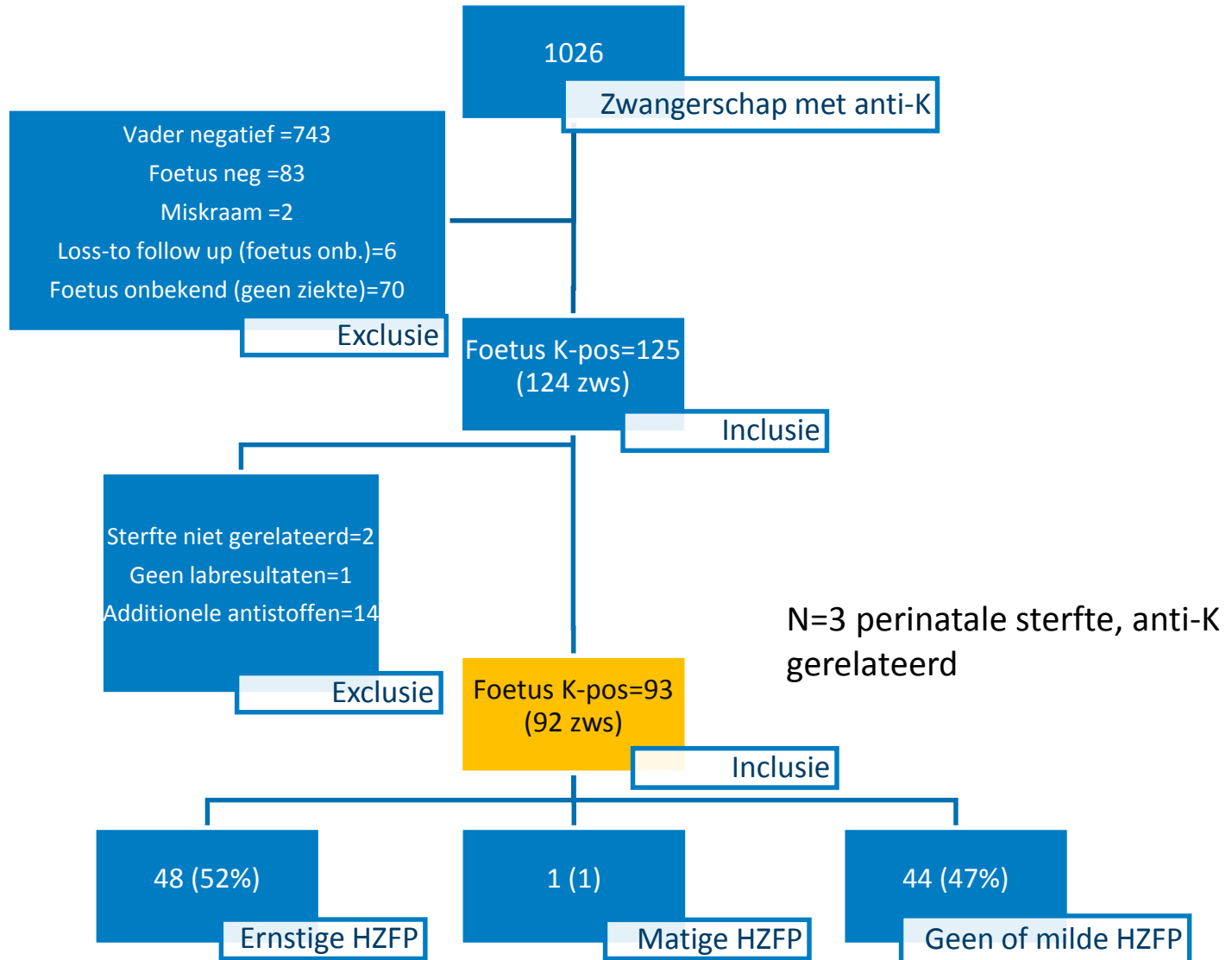
Moise KJ, Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol (2000)

NVOG Dutch Association Obstetrics and Gynaecology (2009)

de Haas et al, The OPZI-study, Academic Thesis (2009)



Flowchart van K-geïmmuniseerde zwangere vrouwen 1999 en 2015





Diagnostische waarde van de eerste titer per afkapwaarde

First titre Cut-off	Positive tests	Need for transfusion					
		True positive (HZFP met transfusie)	*Missed HDFN cases	Sens % (95%-CI)	Spec % (95%-CI)	PPV % (95%-CI)	NPV % (95%-CI)
≥2	81	49	0	100 (91-100)	27 (15-43)	60 (49-71)	100 (70-100)
≥4	77	49	0	100 (91-100)	36 (23-52)	64 (52-74)	100 (76-100)
≥8	70	47	2	96 (85-99)	48 (33-63)	67 (55-78a)	91 (70-98)
≥16	62	47	2	96 (85-99)	66 (50-79)	76 (63-85)	94 (77-99)
≥32	57	45	4	92 (80-97)	73 (57-85)	79 (66-88)	89 (73-96)
≥64	50	43	6	88 (75-95)	84 (70-93)	86 (73-93)	86 (71-94)
≥128	43	38	11	78 (63-88)	89 (75-96)	88 (74-96)	78 (64-88)



ADCC test spoort ernstige HZFP goed op maar mist 1 ziek kind

N=93 K-positieve kinderen zonder additionele antistoffen		
Hoogste ADCC	Noodzaak voor transfusie	Geen of milde HZFP
ADCC <10%	1	22
10-20%	0	7
20-30%	2	0
30-40%	3	5
40-50%	4	4
50-60%	15	3
60-70%	10	0
70-80%	4	1
>80%	10	2



Conclusies

- De eerste anti-K titer bij 14 weken (13-18) selecteert de zwangerschappen met een verhoogd risico op ernstige HZFP die klinische monitoring nodig hebben om foetale anemie op te sporen
- De optimale afkapwaarde is een titer van 4, met een sensitiviteit van 100% en een PPV 64%
- De ADCC-test verhoogt het onderscheidend vermogen van het laboratorium onderzoek niet aangezien er nog steeds een case gemist wordt bij een ADCC <10%





Overwegingen laboratorium onderzoek anti-K



- In NL is foetale genotypering goed mogelijk; geeft beste risicoselectie
- Per jaar maar 1 Kell-immunisatie, met foetus K-pos en titer <4 ; discutabel om deze uit te sluiten van klinische monitoring
- Op basis van deze gegevens kan het beleid t.a.v. labmonitoring bij Kell-immunisatie worden aangepast
- Voorstel voor aanpassing NVOG richtlijn nadat we ook labmonitoring bij cE geëvalueerd hebben.

Bedankt voor uw aandacht!

Vragen?

Jessie Luken

j.luken@sanquin.nl

Effect preventieve matching:

Jessie Luken, Henk Schonewille, Ellen van der Schoot, Anske van der Bom, Rianne Koopman, Masja de Haas, voor het BloodMatch consortium

Laboratorium monitoring bij anti-K:

Yolentha M. Slootweg, I.T.M. Lindenburg, J.M. Koelewijn, I.L. van Kamp, D. Oepkes, M. de Haas