

Massale anti-D toediening na foetomaternale transfusie

William van Doorn
Maastricht UMC+

Kennisplatform Zuid-Oost (30 Maart 2023)

Disclosures

Disclosure belangen spreker onderwijsbijeenkomst Transfusiegeneskunde ZO van 30 maart 2023

Naam: William van Doorn

Geen (potentiële) belangenverstrengeling

Bedrijfsnamen

- Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties¹
- Sponsoring of onderzoeksgeld²
- Honorarium of andere (financiële) vergoeding³
- Aandeelhouder⁴
- Andere relatie, namelijk ...⁵

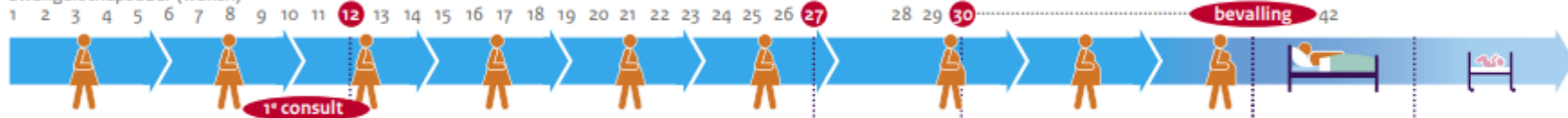
Patient A

- 26-jarige dame (G1P0 ad 7+0) verwezen naar gynaecologe wegens hoog risico zwangerschap
- Voorgeschiedenis
 - Depressies
 - Systemische sclerose

TIJDLIJN procedures PSIE-programma

uitvoering bloedonderzoek zwangeren

zwangerschapsduur (weken)



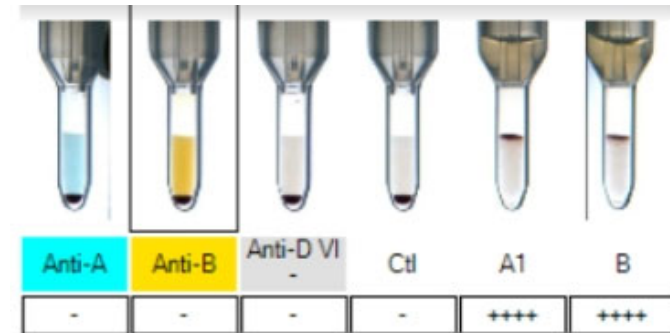
Acties:	bij voorkeur vóór WEEK 13	mogelijke VERVOLGACTIES	WEEK 27	WEEK 30	POSTPARTUM	POSTNATAAL
Erythrocytenimmunisatie:						
Irregulaire erythrocytenantistoffen (IEA) -		IEA aangetoond? - volg advies Sanquin en/of BIBO Was IEA al bekend? Meld aan RIVM-DVP				
Rhesus c-antigeen -			Rhesus c-negatief? extra onderzoek op IEA -	IEA aangetoond? - volg advies Sanquin		
Rhesus D-antigeen -			Rhesus D-negatief? extra onderzoek op IEA - foetale RhD-typing -	IEA aangetoond? - volg advies Sanquin Kind RhD-positief? - moeder anti-D toedienen	Kind RhD-pos? - moeder nogmaals anti-D toedienen	
Infectieziekten:						
Syfilis -		Syfilis positief? - overleg en/of verwijs - informeer huisarts Was infectie al bekend? Meld aan RIVM-DVP			- bloedonderzoek moeder	- bloedonderzoek kind
HIV -		HIV-positief? - verwijs naar HIV-behandelcentrum - informeer huisarts Was infectie al bekend? Meld aan RIVM-DVP				
HepB -		HepB-positief? - meld bij GGD - folder en recept HBlg (zwangere) - overleg en/of verwijs (bij HBeAg-positief) - informeer huisarts Was infectie al bekend? Meld aan RIVM-DVP				- HBlg - HB-vaccin

Bron: RIVM

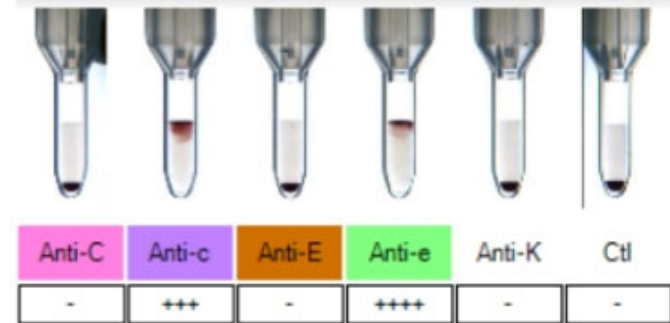
12^{de} weeks screening

- Controle
 - Geen bijzonderheden
- Lab
 - Bloedgroep
 - O-neg, K-neg, ccee
 - IRA negatief
 - Bloedbeeld
 - Hb 7.2, MCV 87, TRC 383

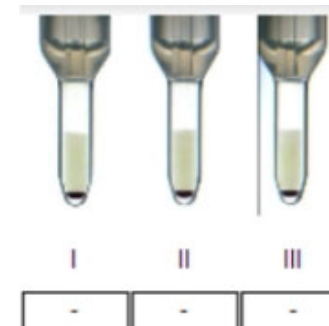
Bloedgroep



Fenotypering



IRA



27^{de} weeks screening

- Lab
 - Bloedbeeld
 - Hb 7.0, TRC 384, Leuk 10
 - Sanquin
 - Zie rechts
- Controle
 - Geen bijzonderheden
 - Toediening anti-D op wk30
 - Indicatie tot sectio op 13 December (massa bij kindje in hals)

Onderzoeknummer: N0012-22-539165 In bewerking genomen: 14-10-2022
Betreft uw aanvraag voor bloedonderzoek week 27 RhD-IEA programma:

ABO bloedgroep : 0
RhD antigeen : negatief
foetale RhD typering : positief

Dit betekent dat in week 30 van de zwangerschap en na de bevalling anti-RhD-Ig toegediend moet worden.

erythrocyten antistoffen : negatief

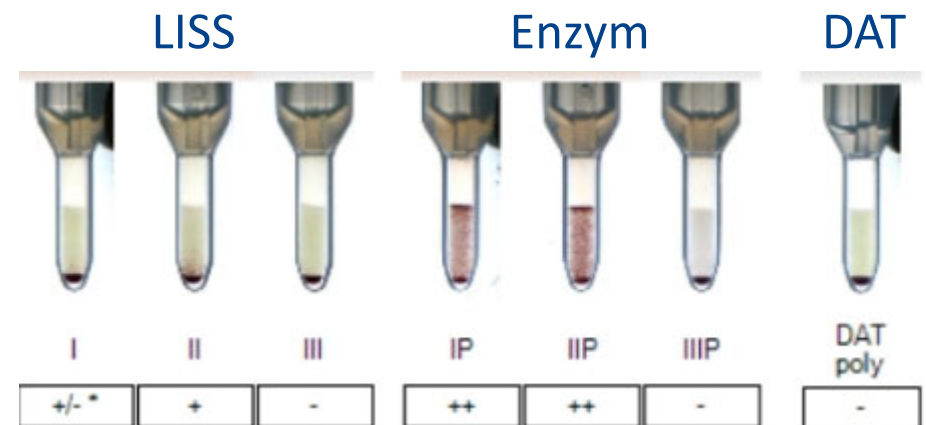
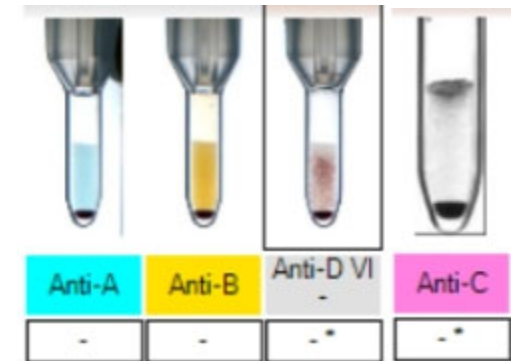
Dit betekent dat er geen rhesus- of andere irregulaire erythrocyten-antistoffen aantoonbaar zijn.

Spoedconsult (1 dag voor de sectio)

- Anamnese
 - Rond 16u vochtverlies, geen bloedverlies, voelt kindje bewegen, rond 19u weer vochtverlies waarvoor gebeld; insturen verloskamer
- CTG
 - Geen cortonen op CTG, intra-uteriene vruchtdood (IUVD) eci
- Plan
 - Sectio vervalt, vaginale baring
 - Lab (serologie en hoeveelheid foetaal bloed)

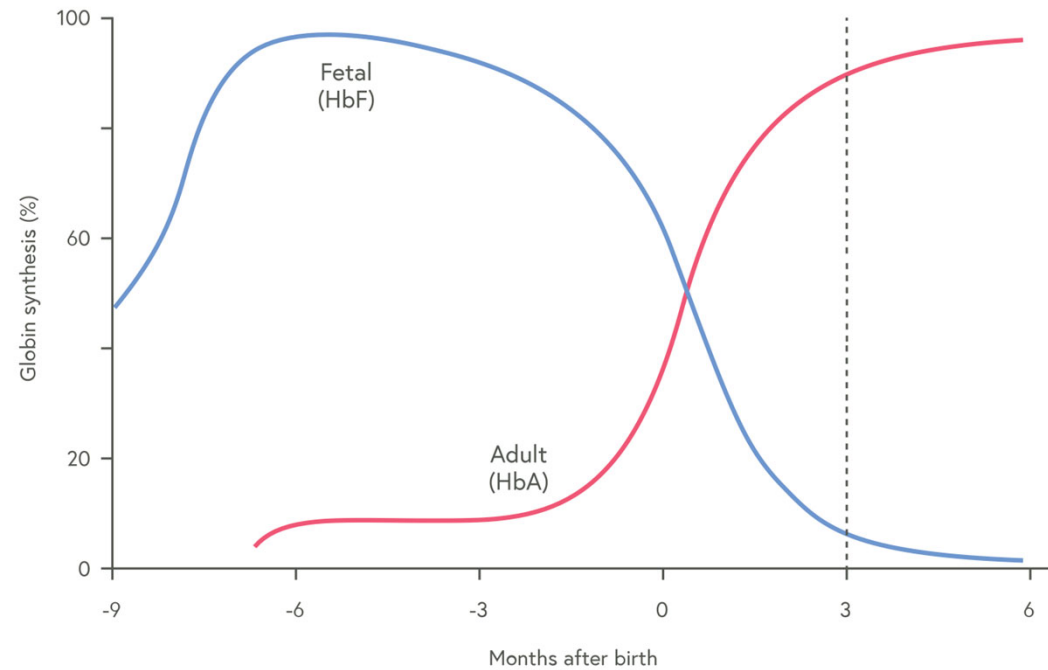
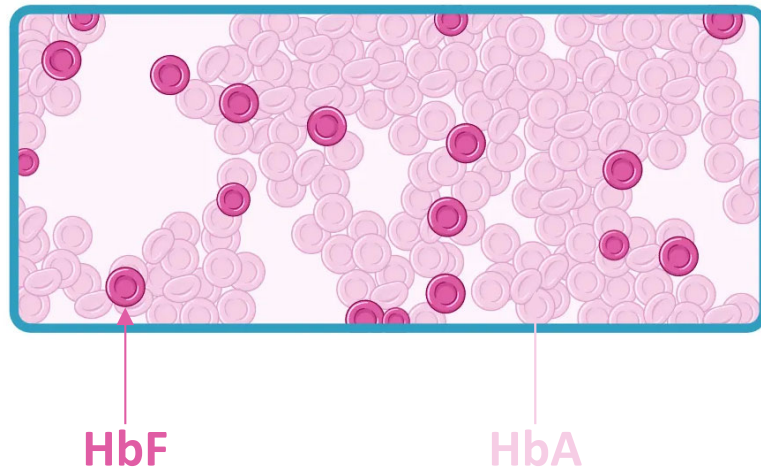
Spoedconsult, laboratoriumuitslagen

- Routine
 - Bloedbeeld en chemie g.b.
- Serologie
 - RhD, dubbele populatie
 - RhC, dubbele populatie
 - Anti-D en anti-C

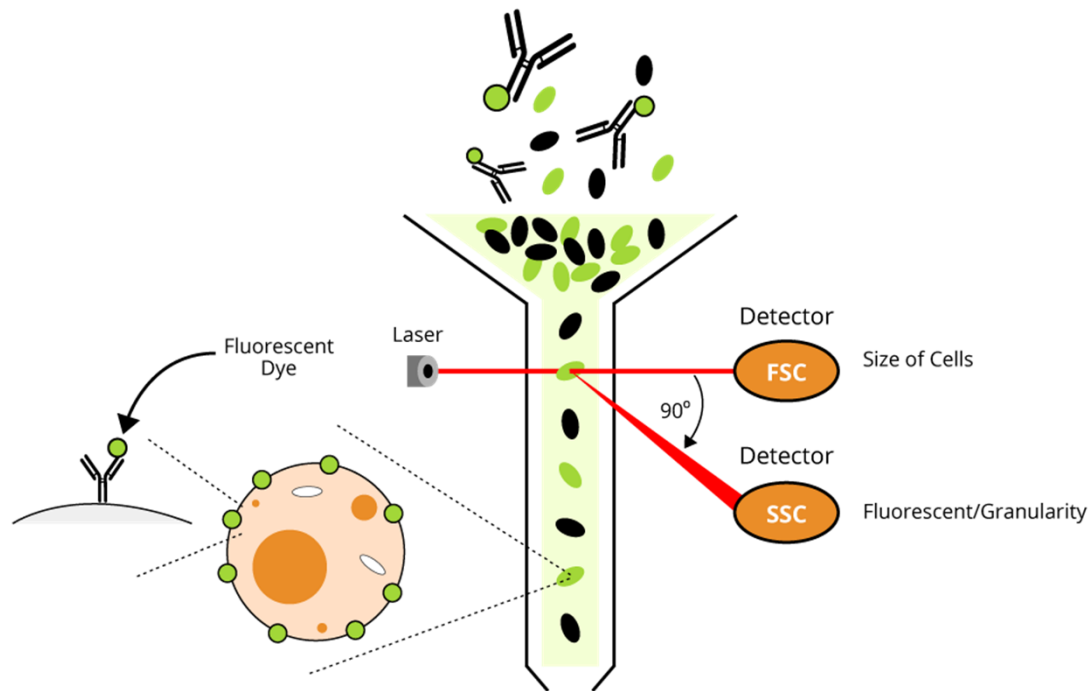


Hoe kwantificeren we de hoeveelheid foetaal bloed?

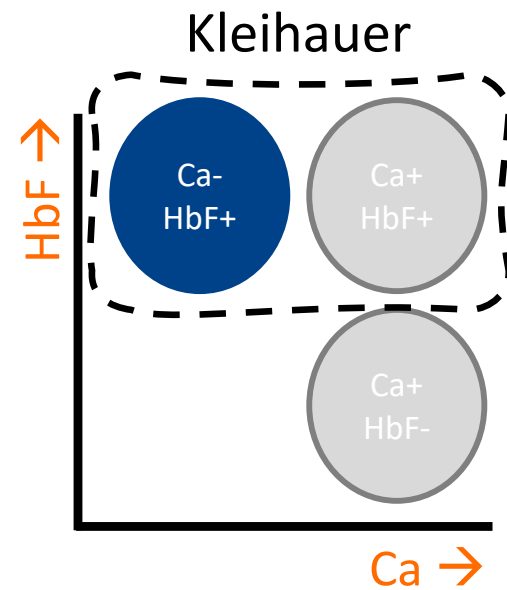
Kleihauer-Betke test



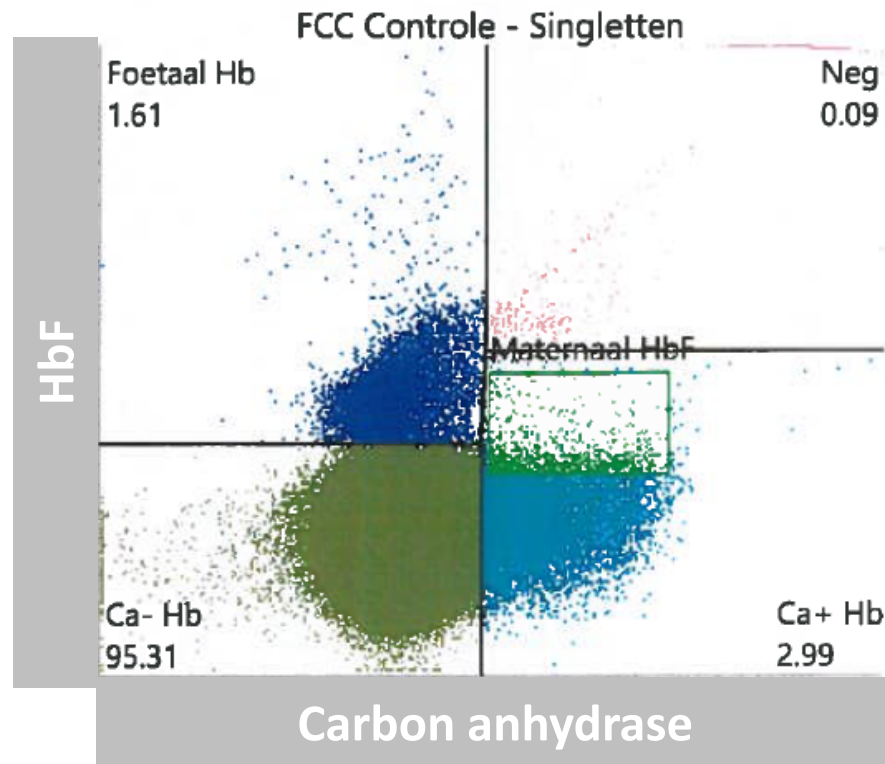
Kleihauer 2.0: de fetal cell count (FCC)



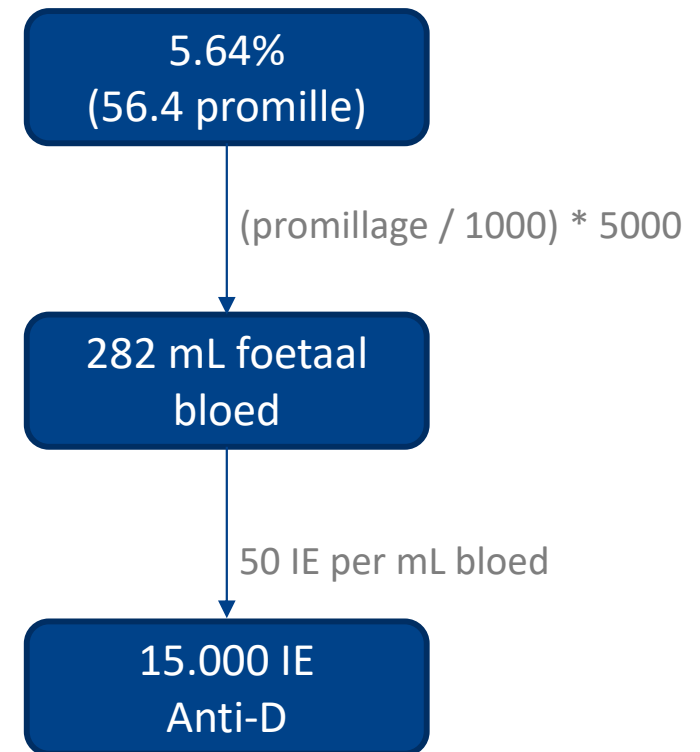
HbF: foetaal hemoglobine
CA: carbon anhydrase



Terug naar het spoedconsult..



Van FCC naar Anti-D



Waar komen die doseringen anti-D vandaan?

- Veel te hoge dosering?
 - 1000 IE bij RhD-neg op wk 30 en post-partum
 - 375 IE bij RhD-pos transfusie (bij RhD-neg), spontane abortus, ...

- Foetomaternale transfusie
 - 50 IE per mL volbloed
 - Is hier bewijs voor?

Profylactisch anti-D bleek zeer effectief (jaren '70)

- Verschillende wetenschappelijk studies
 - Veelal gedaan op gevangenen (mannelijk)
 - RhD-negatieve individuen waarbij RhD-positief bloed werd getransfundeerd
 - 50% kreeg anti-D profylaxe

→ Met 50 IE anti-D per mL volbloed bleek in
Meerdere onderzoeken dat niemand
een allo-anti-D vormt (follow-up 1 jaar)

Studies on Rh Prophylaxis

I. Relationship between Doses of Anti-Rh and Size of Antigenic Stimulus

W. POLLACK, W. Q. ASCARI, R. J. KOCHESKY, R. R. O'CONNOR, T. Y. HO,
AND D. TRIPODI

*From the Divisions of Diagnostics and Immunology, Ortho Research Foundation,
Raritan, New Jersey*

Studies on Rh Prophylaxis

II. Rh Immune Prophylaxis after Transfusion with Rh-positive Blood

W. POLLACK, W. Q. ASCARI, J. F. CRISPEN, R. R. O'CONNOR, AND T. Y. HO

*From the Division of Diagnostics, Ortho Research Foundation, Raritan, New Jersey,
and the Department of Hematology, Polyclinic Hospital, Harrisburg, Pennsylvania*

Anti-D profylaxe

- Afwegingen
 - Niet tegelijkertijd; LUMC ervaring met HD instabiliteit
 - Risico hemolyse, risico tromboses, ontwikkeling serumziekten (complexen van anti-D antistoffen van pt met toegediend profylactisch anti-D waarbij complementactivatie → prednison)

13/12

12.30u 1000IE anti-D im

15.15u Lab Hb 6.4 (was 7.2 12/12) stolling
nl

18.00u 1000IE anti-D im

19.00u start prednison 1dd 60 mg

20.00u lab inzetten RR lab incl
haptoglobine en stolling

21.00u 3000IE anti-D IV middels langzame
injectie (3x 1000IE per uur)

14/12

06.00u 3000IE anti-D IV middels langzame injectie (3x 1000IE/uur)

11.00u Hb, LD, haptoglobine, stolling

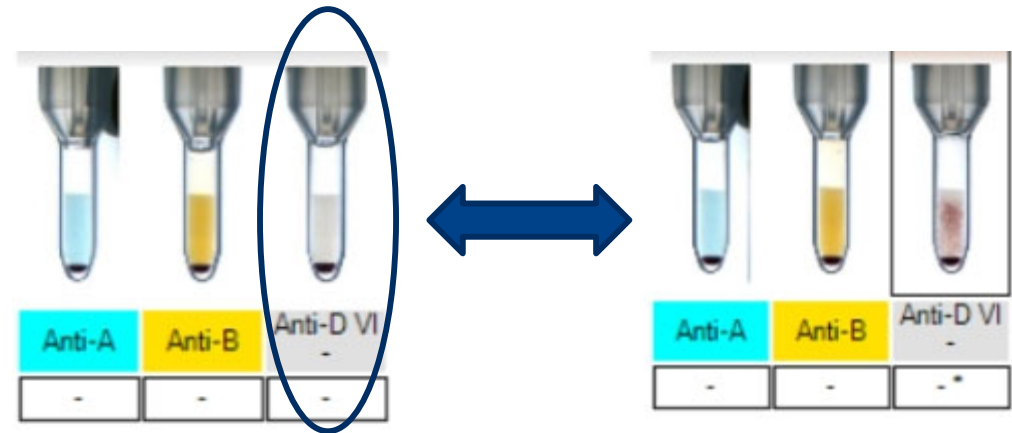
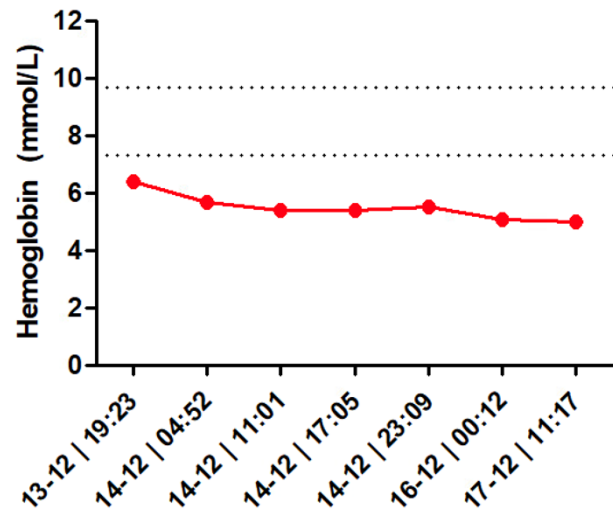
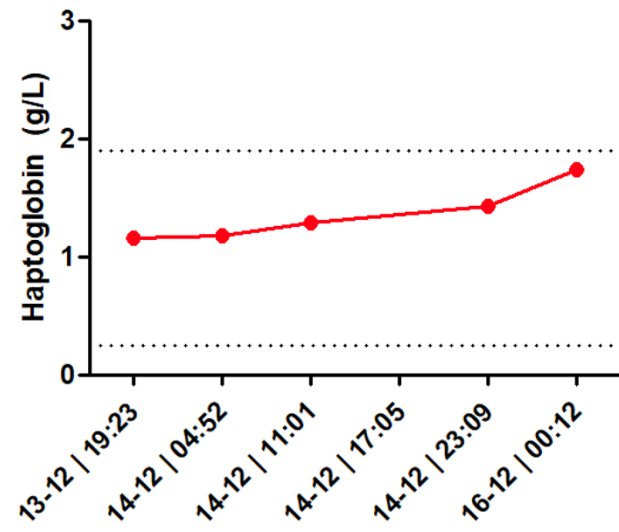
12.00u 3000IE anti-D IV middels langzame injectie (3x 1000IE
/uur)

17.00u Hb, LD, haptoglobine, stolling

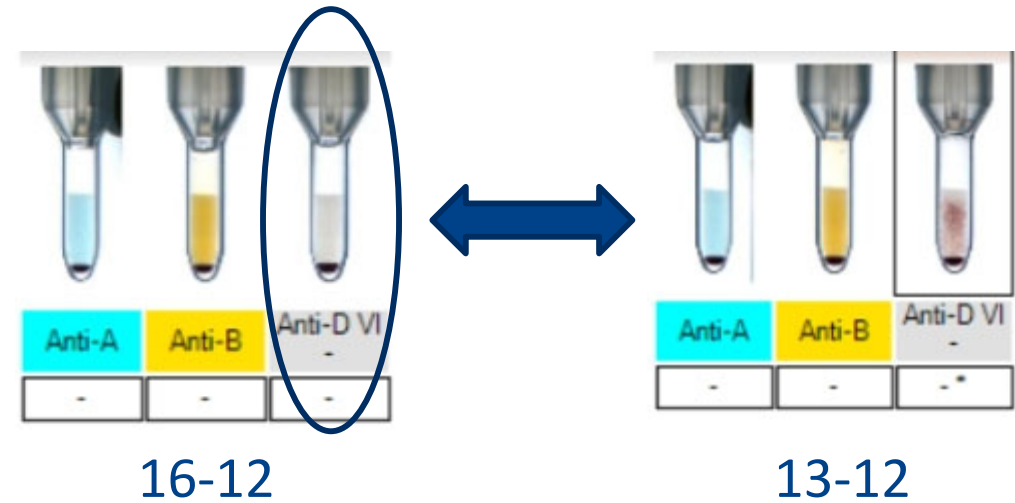
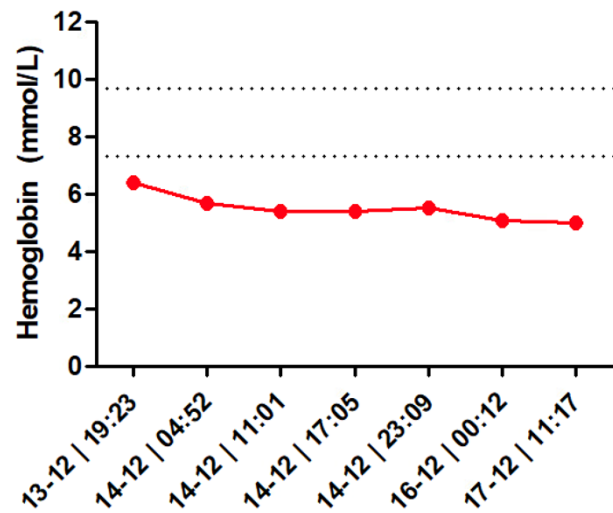
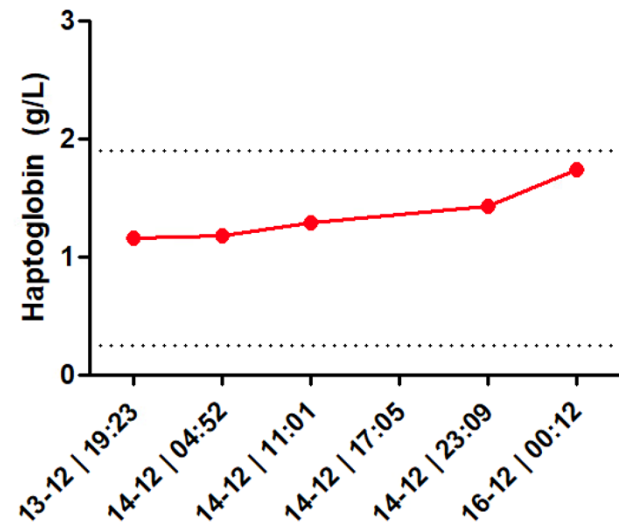
18.00u 4000IE anti-D IV middels langzame injectie (4x 1000IE
/uur)

23.00u Hb, LD, haptoglobine, stolling

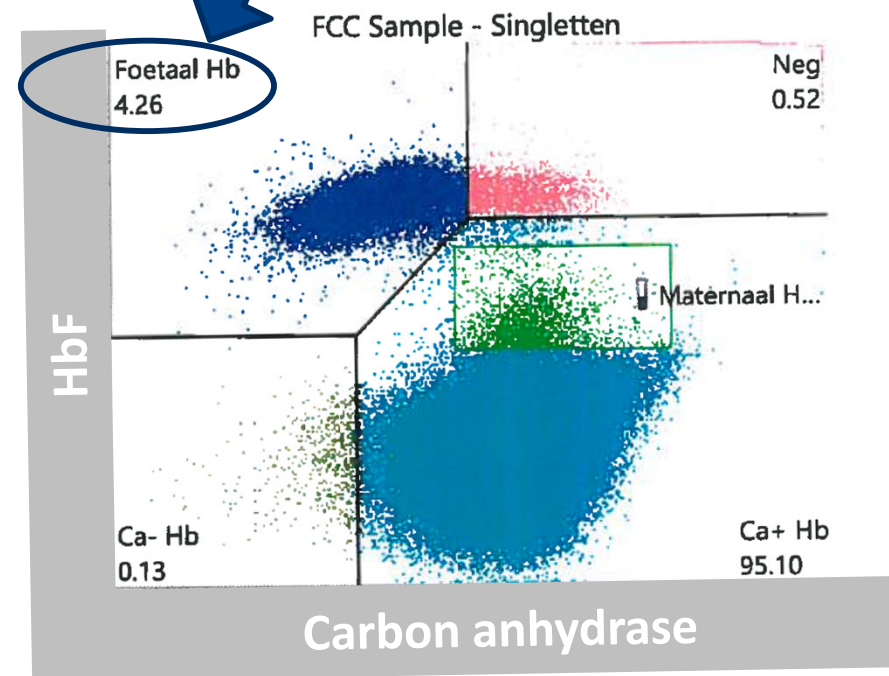
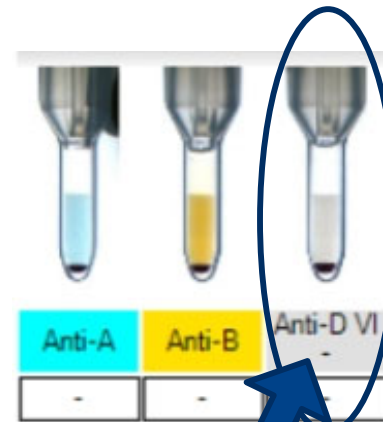
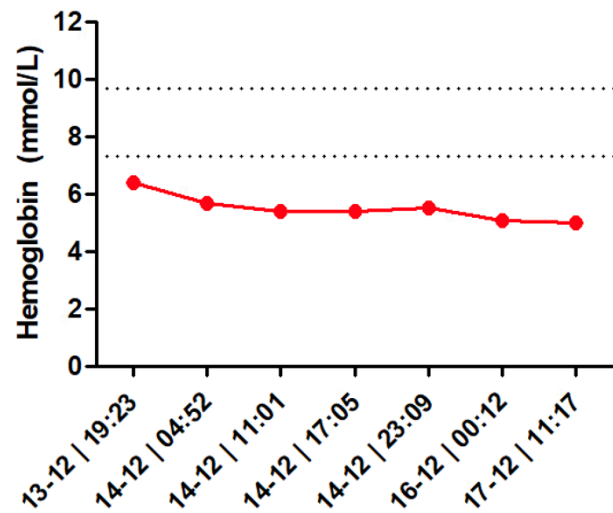
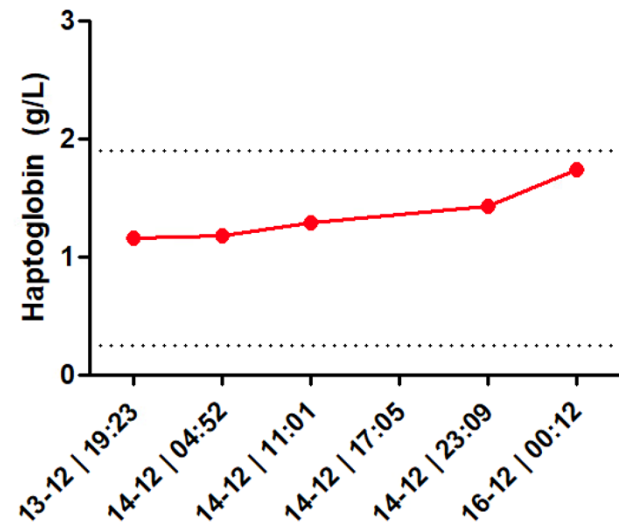
Effect van de anti-D profylaxe



Effect van de anti-D profylaxe



Effect van de anti-D profylaxe



Hoe werkt anti-D profylaxe?

- Natieve B-cell respons op RhD-pos erythrocyten bij RhD-neg mensen wordt niet volledig begrepen, voor T-cellen is wel e.e.a. bekend
- Verschillende hypothesen beschreven¹
 - IgG voorkomt de antilichaamrespons door de fagocytose te versnellen en RBC's uit de circulatie te verwijderen door het mononucleaire fagocytische systeem
 - Inhiberen T-cell respons?
 - RBC's en IgG vormen een complex dat een negatief signaal kan afgeven om antigeenspecifieke B-cellen te inactiveren.
 - Sterische hindering van IgG aan antigeen, en daarbij voorkomt dat de B-cell receptor de overeenkomstige epitopen herkent

Kan anti-D profylaxe het D-ag maskeren?

Foetaal HbF = 56,4 promille

$0,282 \text{ L} * 2,76 \times 10^{12}/\text{L}$ erythrocyten

$1 - 3 \times 10^4$ D-antigenen per erythrocyt

Hoeveel moleculen anti-D toegediend?

15.000 IE

Uitgaande van monoklonaal IgG Ab met een mol. gewicht van 150,000 g/mol

Van mol naar moleculen ($\times 6,02 \times 10^{23}$)

→ 282 mL foetaal bloed

→ $0,78 \times 10^{12}$ erythrocyten

→ 780×10^9 erythrocyten

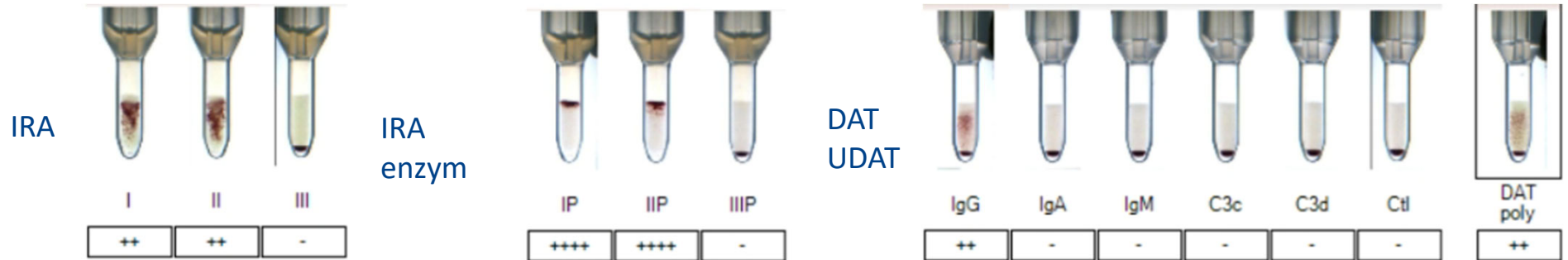
→ $7,8 - 23,4 \times 10^{15}$ D-antigenen

→ 3000 ug (3mg) anti-D

→ 2×10^{-8} M

→ 12×10^{15} moleculen anti-D

Terug naar de serologie



Antikörper-Suchtest / Antibody screening / Recherche d'anticorps / Screening anticorpale / Escrutinio de anticuerpos irregulares / Teste pesquisa de anticorpos

Antigen-Tabelle / Antigen-Table / Table d'antigenes / Tabella antigenica / Tabla de antigenos / Tabela de antigenos

Rh-ir	Möglicher Genotyp Probable genotype Genotipo probable Genotipo probable Genotipo provável	Spender Donneur Donatore Donante Dador	Rh-ir						Kell					Duffy		Kidd		Lewis		P	MNS					Luth.		Xg		Spez. Antigene Special types Antígenos part. Antígenos partícular Otros antígenos Tipos especiales	Resultat / Result / Résultat / Risultato / Resultado / Resultado					
			D	C	E	c	e	C ^M	K	k	Kp ^a	Kp ^b	Js ^a	Js ^b	Fy ^a	Fy ^b	Jk ^a	Jk ^b	Le ^a	Le ^b	P	M	N	S	s	Lu ^a	Lu ^b	Xg ^a	Xg ^b		IAT	Enzyme	4 ^{to} eluat			
I	CCC ^w D.ee	R ₁ ^w R ₁	914028	+	+	0	0	+	+	0	+	0	+	nt	nt	0	+	0	+	+	0	0	+	+	+	+	0	0	+	+	N/A		I			
II	ccD.EE	R ₂ R ₂	905044	+	0	+	+	0	0	0	+	+	+	nt	nt	+	+	0	+	0	+	0	+	+	0	+	0	0	+	0	N/A		II	2+	4+	4+
III	ccdde	rr	313016	0	0	0	0	0	0	+	0	+	nt	nt	+	0	+	0	0	+	+	0	+	0	+	0	+	+	+	N/A		III	2+	4+	4+	

Eigenkontrolle / Autocontrol / Autocombre / Autocombre / Autocombre / Autocontrol



Set ID-DiaPanel: 45161.56.x (Japan: 45161.56.xx)
Set ID-DiaPanel P: 45171.56.x (Japan: 45171.56.xx)

LOT 06171.56.x – 06271.56.x (Japan: 0617.56.xx – 0627.56.xx)
05361.56.x – 05461.56.x (Japan: 0536.56.xx – 0546.56.xx)

2023.01.23 (Japan: 23.01.23)

ID-DiaPanel
ID-DiaPanel-P

Antigen-Tabelle / Antigen-Table / Table d'antigènes / Tabella antigenica / Tabla de antígenos / Tabela de antígenos
Antikörper-Identifizierung / Antibody identification / Identification d'anticorps / Identificazione anticorpale / Identificación del anticuerpo / Identificação do anticorpos



CE
0123

Rh-hr	Möglicher Genotyp Probable Genotype Genotype probable Probabile genotipo Genotipo probable Genótipo provável	Spender Donor Donneur Donatore Donante Dador	Rh-hr						Kell					Duffy		Kidd		Lewis		P	MNS				Luth.		Xg		Spez. Antigene Special types Antigènes part. Antigeni particolari Otros Antígenos Tipos especiais				
			D	C	E	c	e	C ^w	K	k	Kp ^a	Kp ^b	Js ^a	Js ^b	Fy ^a	Fy ^b	Jk ^a	Jk ^b	Le ^a	Le ^b	P ₁	M	N	S	s	Lu ^a	Lu ^b	Xg ^a			Xg ^b	Antigen Control	Enzyme
1	CCC ^w D.ee	R ₁ ^w R ₁	459632	+	+	0	0	+	+	0	+	0	+	0	+	0	+	+	+	+	+	+	+	+	0	+	+	N/A		1	4+		
2	CCD.ee	R ₁ R ₁	389899	+	+	0	0	+	0	+	+	0	+	nt	nt	0	+	+	0	0	+	+	0	+	0	+	+	N/A		2	4+		
3	ccD.EE	R ₂ R ₂	009932	+	0	+	+	0	0	0	+	+	+	nt	nt	0	+	0	+	0	+	+	0	+	0	+	+	N/A		3	4+ 4+		
4	Ccddee	r ['] r	470191	0	+	0	+	+	0	0	+	0	+	nt	nt	+	+	0	+	0	0	+	+	0	0	+	+	N/A		4	2+ 1+		
5	ccddEe	r ^{''} r	553638	0	0	+	+	+	0	0	+	0	+	nt	nt	+	0	+	0	0	+	+	+	0	0	+	+	N/A		5	- -		
6	ccddee	rr	017176	0	0	0	+	+	0	+	+	0	+	nt	nt	+	+	0	+	0	+	0	0	+	0	+	+	N/A		6	-		
7	ccddee	rr	118040	0	0	0	+	+	0	0	+	+	+	nt	nt	+	0	+	0	0	+	0	0	+	0	+	+	N/A		7	-		
8	ccD.ee	R ₀ r	135739	+	0	0	+	+	0	0	+	0	+	nt	nt	0	0	+	0	0	0	+	+	0	+	+	0	+	N/A	M1+*	8	4+	
9	ccddee	rr	703529	0	0	0	+	+	0	0	+	0	+	nt	nt	0	+	+	0	0	0	+	+	+	0	+	+	0	N/A		9	-	
10	ccddee	rr	338710	0	0	0	+	+	0	0	+	0	+	nt	nt	+	0	0	+	+	0	0	+	0	+	0	+	0	N/A		10	-	
11	ccddee	rr	297724	0	0	0	+	+	0	0	+	0	+	nt	nt	0	+	0	+	+	+	+	0	0	+	0	+	+	N/A		11	-	
				↑	↑					KA																							
Patient/Patient/Patient/Paziente/Paciente/Paciente																																	Eigenkontrolle / Autocontrol / Autocontrolle / Autocontrollo / Autocontrol / Auto-controllo

Anti-C naast anti-D?

- Vraag blijft voor beiden: profylaxe of daadwerkelijk antistof?
- Plasma pools om anti-D te bereiden vaak donoren met ccee fenotype (prevalentie circa 15%)
 - Ook dus kans anti-C immunisatie
- Herhalen lab over enkele maanden

Controlepoli (3 maanden postpartum)

- Serologie
 - Anti-C niet meer aantoonbaar, anti-D positief (2+) met titer 1/8
 - DAT negatief
 - Herhalen 1 maand
- Aanvullend onderzoek
 - Histologie placenta: terminale villus deficiëntie
 - Obductie, MRI, cytogenetica, kweken: geen nieuwe informatie
- Nieuwe zwangerschapswens

Take home

- De fetal cell count (FCC) is de gouden standaard om foeto-maternale transfusie (FMT) aan te tonen
- Bij ernstige FMT kunnen er dubbele populaties in de bloedgroep-bepaling ontstaan
- Anti-D profylaxe lijkt een effectief middel om hemolyse en allo-anti-D vorming te voorkomen

Literatuur

- Twee case reports
 - Strobel et al 1995 (Duits artikel), Geburtshilfe Frauenheilk
 - Larsen et al 2008, Transfusion
- Strobel et al
 - 31-jarige vrouw, wk36 zwangerschap
 - Foetaal Hb 78% promille, 440 mL foetaal bloed
 - 17 doses in 4 dagen
 - Na 9 maanden geen anti-D vorming

Literatuur

- Twee case reports
 - Strobel et al 1995 (Duits artikel), Geburtshilfe Frauenheilk
 - Larsen et al 2008, Transfusion
- Larsen et al
 - 33-jarige vrouw, 38 wkn zwanger
 - Foetaal Hb 142 mL
 - 2700 ug (13.500 IE) IV
 - 6 maanden geen anti-D