

HET ZEVENDE LUSTRUM

WETENSCHAP

Rhesus profylaxe

Eind jaren zestig was het “wisselen” vanwege rhesus antagonisme een alledaagse ingreep. Dankzij de rhesusprofylaxe komen de ziektebeelden hydrops foetalis en de hemolytische ziekte van de pasgeborene nog sporadisch voor en zijn nog maar zelden het gevolg van rhesus antagonisme. Nu vinden in heel Nederland nog maar 250 wisseltransfusies per jaar plaats. De artsen Schouten en Strengers van Sanquin staan bij het zevende lustrum van de Rhesusprofylaxe stil met een blik op geschiedenis en toekomst.

*Teunis Schouten en
Paul Strengers*

Inleiding

Per 1 januari 1969 werd in Nederland gestart met het postpartum toedienen van anti-D immunoglobuline (anti-D) aan rhesus-D-negatieve kraamvrouwen, die bevallen waren van een rhesus-D-positief kind. Deze ontwikkeling kwam niet uit de lucht vallen. Het klinische beeld van hydrops foetalis en hemolytische ziekte van de pasgeborene werd al enkele eeuwen geleden herkend. Ook de neonatale mortaliteit en morbiditeit, als gevolg van icterus gravis en kernicterus, waren bekend en gevreesd. Het bleek dat hydrops foetalis en de hiermee gepaard gaande intra-uteriene sterfte bijna altijd het gevolg waren van de meest ernstige vorm van bloedgroep antagonisme. De ontdekking door Landsteiner en Wiener van het rhesus bloedgroep systeem in 1940 is hierin een mijlpaal. Vlak daarna, in 1941 onderkenden Levine en collega's het belang van het D-antigeen in het ontstaan van, wat vanaf toen zo genoemd kon worden, het rhesusantagonisme.

Voorwaarden voor de ontwikkeling van anti-D-immunoglobuline

Levine en collega's onderkenden dat niet iedere zwangerschap voor de rhesus-D-negatieve vrouw eenzelfde risico gaf. Bijna altijd ontwikkelt het beeld van rhesus

antagonisme zich pas in een tweede of latere zwangerschap. Kennelijk raken rhesus-D-negatieve zwangeren rond de geboorte gesensibiliseerd of zoals men tegenwoordig zegt geïmmuniseerd. Men postuleerde toen dat rond de geboorte kennelijk kinderlijke erythrocyten in de moederlijke circulatie terecht kunnen komen. Ook wist men dat moeders die zwanger zijn van een kind waarvan de bloedgroep A of B niet compatibel was minder kans op sensibilisatie voor het rhesus-D-antigeen hadden. Het verschil was groot, namelijk 2 versus 16 % kans op sensibilisatie na de eerste zwangerschap van een rhesus-D-positief kind. Kennelijk maken anti-A-antistoffen en/of anti-B-antistoffen dat de kinderlijke erythrocyten uit de circulatie van moeder verdwijnen, voordat er sensibilisatie of immunisatie kan optreden. In 1957 ontdekten Kleihauer en medewerkers de naar hen vernoemde Kleihauer Betke kleuring. Met deze speciale kleuring van een bloeduitstrijkje worden de rode cellen die foetaal hemoglobine bevatten onderscheiden van de rode cellen die volwassen hemoglobine bevatten. De genaamde foetomaternale transfusie kon met deze kleuring goed bestudeerd worden. Vooral rond de bevalling treedt deze geregeld op, namelijk bij ongeveer 15 % van de geboorten. In 1-2 % van de zwangerschappen zijn al, meestal kleine, foetomaternale transfusies te ontdekken vanaf 28 – 30 weken zwangerschapduur.

Feitelijke ontwikkeling anti-D-immunoglobuline

Eind jaren vijftig en begin jaren zestig van de vorige eeuw vonden de eerste onderzoeken plaats met anti-D-antistoffen. Radioactief gelabelde rhesus-D-positieve erythrocyten, die in de reageerbuis aan anti-D-antistoffen waren blootgesteld, bleken na inspuiten sneller uit de circulatie van rhesus-D-negatieve proefpersonen te verdwijnen dan radioactief gelabelde rhesus-D-positieve erythrocyten, die niet in de reageerbuis aan anti-D-antistoffen waren blootgesteld. Het in vitro incuberen van rhesus-D-positieve erythrocyten met anti-D-antistoffen, voordat deze erythrocyten aan rhesus-D-negatieve ontvangers werden toegediend, leidde niet tot immunisatie tegen het rhesus-D-antigeen. Bij de controle proefpersonen, die de rhesus-D-positieve erythrocyten direct kregen toegediend, trad bij de helft van de proefpersonen immunisatie op tegen het rhesus-D-antigeen. Het principe van de rhesusprofylaxe was ontdekt. Parallel aan deze onderzoeken liep de ontwikkeling van het isoleren van immunoglobuline uit plasma. Door uit te gaan van plasma met een hoog gehalte aan anti-D-antistoffen kwam men tot het produceren van anti-D-immunoglobuline. In Nederland werden in 1965 de eerste ampullen Anti-Rhesus (D) Immunoglobuline (nu RheDQuin® genaamd, RVG 16928/16929) geproduceerd door het Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst; thans onderdeel van de Stichting Sanquin Bloedvoorziening. Met dit type preparaat konden, ook in Nederland, op grote schaal beschermingsstudies plaats vinden bij rhesus-D-negatieve vrouwen,

*Dr. T.J. Schouten en P.F.W. Strengers
zijn verbonden aan de medische afdeling
van Sanquin Plasmaproducten*

WETENSCHAP

die bevallen waren van een rhesus-D-positief kind. Het beschermende effect van de postpartum profylaxe was snel aangetoond, vooral omdat het effect groot was: een beschermingspercentage van ongeveer 95%.

Toepassing van anti-D-immunoglobuline in de praktijk

Het postpartum verstrekken van anti-D-immunoglobuline aan rhesus-D-negatieve vrouwen die bevallen waren van een rhesus-D-positief kind, resulteerde in een zeer aanzienlijke afname van de rhesus problematiek, maar niet in een totale verdwijning. De rol van de antenatale immunisatie werd relatief veel groter in de nog resterende gevallen van rhesusantagonisme. Het duurde echter tot 1998 voor in Nederland gestart werd met antenatale toediening van anti-D-immunoglobuline. De vergoedingsregeling beperkte zich tot rhesus-D-negatieve vrouwen die nog geen levend kind hadden. Het effect van de anti-D profylaxe was groot. Mortaliteit en morbiditeit namen verder af. Behandelingen voor de hemolytische ziekte zoals wisseltransfusies en intra-uteriene transfusies waren veel minder vaak nodig. De wisseltransfusie werd van een routine ingreep voor iedere kinderarts tot een zeldzame ingreep, die in heel Nederland tegenwoordig nog maar 250 keer per jaar nodig is en dan nog maar zelden vanwege rhesusantagonisme.

Toekomstige ontwikkelingen

De klinische toepassing van met biotechnologisch technieken bereid anti-D-immunoglobuline laat al jaren op zich wachten. Het biotechnologische bereide anti-D-immunoglobuline is monoclaal, dit wil zeggen een uniforme soort anti-D. Door menging van ten minste twee monoclonale anti-D preparaten is enige diversiteit te bereiken. De

eerste testen bij vrijwilligers gaven een bescherming van 98%, terwijl het uit plasma bereide anti-D, waaraan iedere anti-D donor een eigen variant aan anti-D-immunoglobuline bij draagt, onder soortgelijke omstandigheden een bescherming van 100% geeft. Er is dus nog onvoldoende basis om een groot-schalig vergelijkend onderzoek te beginnen tussen het biotechnologische bereide anti-D en het uit plasma bereide anti-D-immunoglobuline. De antenatale toediening van anti-D-immunoglobuline blijkt achteraf in ongeveer 40% van de rhesus-D-negatieve zwangeren niet nodig te zijn, omdat de pasgeborene rhesus-D-negatief blijkt te zijn. Onderzoek door Sanquin Research heeft geleerd dat al tijdens de zwangerschap bij rhesus-D-negatieve zwangeren de rhesus-D-bloedgroep van de vrucht te bepalen is. Door nucleïnezuur amplificatiemethoden is genetisch materiaal dat de rhesus-D-bloedgroep aangeeft, al of niet aan te tonen. Er blijkt in het bloed van de zwangere een minieme hoeveelheid foetaal DNA aanwezig te zijn. Overigens is dit spoortje foetaal DNA al enkele uren na de geboorte van het kind uit het bloed van moeder verdwenen. Nu is iemand rhesus-D-negatief, omdat het DNA dat de rhesus-D-bloedgroep bepaalt bij die persoon volledig ontbreekt. Als er dan genetisch materiaal, dat past bij rhesus-D-positief zijn, bij de rhesus-D-negatieve zwangere in het bloed voorkomt dan moet dat materiaal van de vrucht afkomstig zijn. Met name het niet geven van anti-D, als er toch een rhesus-D-positieve ongeborene is, moet vermeden worden. Als de vrucht rhesus-D-negatief is en er toch anti-D wordt toegediend dan is dat niet een probleem. Nu gebeurt dat nog in iedere zwangerschap van een rhesus-D-negatieve vrouw, waaruit een rhesus-D-negatief kind geboren

wordt. De bepaling van de rhesus-D factor van de vrucht in het bloed van de rhesus-D-negatieve zwangere blijkt langzaam aan zo betrouwbaar, dat het wel of niet geven van anti-D-immunoglobuline hierop gebaseerd zou kunnen worden.

Conclusie

Door de rhesus profylaxe is rhesus antagonisme en de (antenatale en post partum) problematiek, die daardoor kon ontstaan heel zeldzaam geworden. De huidige generatie verloskundigen, gynaecologen en kinderartsen kennen de morbiditeit en mortaliteit die er tot in de zeventiger jaren van de vorige eeuw bestond nauwelijks meer uit eigen ervaring, maar vooral door overlevering.

Ter verdere lezing aanbevolen: Strengers PFW, Kanhai HHH, Overbeeke MAM (redactie): 30 jaar rhesus-D-immunoprofylaxe in Nederland. Bohn Stafleu Van Loghem, Houten/ Diegem 1999. (Sanquin Plasmaproducten, 020 – 5123355).

Ook:

1. *Bowman J: Thirty-five years of Rh prophylaxis. Transfusion 2003;43:1661 – 1666*
2. *Van Dijk BA: Irregulair bloedgroepen-antagonisme: een geregeld probleem. Proefschrift Leiden 1991, Drukkerij Benda, Nijmegen*
3. *Crowther C, Middleton P: Anti-D administration after childbirth for preventing rhesus alloimmunisation (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2004. Oxford: Update Software*
4. *Crowther CA: Anti-D administration in pregnancy for preventing rhesus alloimmunisation (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2004. Oxford: Update Software*
5. *Schouten TJ, Strengers PFW: Anti-rhesus (D) immunoglobuline: indicaties, beschikbaarheid en effectiviteit. De keerzijde van succes. Pharmaceutisch Weekblad 2002;137:512-516*