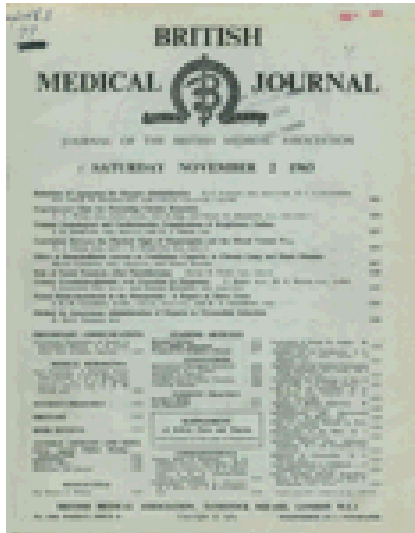


Additionele antistofvorming na intra-uteriene transfusie: mogelijkheden tot preventie

H. Schonewille
Onderzoeker
Sanquin Research
Experimentele Immunohematologie
h.schonewille@sanquin.nl

Nov. 2, 1963 PRELIMINARY COMMUNICATIONS BRITISH MEDICAL JOURNAL



Intrauterine Transfusion of Foetus in Haemolytic Disease

The mother, aged 32, was pregnant for the fourth time. Her first pregnancy was normal, with a surviving 4,090-g. male infant. In her second pregnancy intrauterine death occurred a few days before delivery at term. Antibodies were present at 10 weeks in her third pregnancy and reached a titre of 1: 64 by indirect Coombs test at 29 weeks. Mild hypertension had developed and stillborn macerated twins were delivered at 30 weeks. In her fourth pregnancy at 30 weeks by menstrual dates a specimen

An antibody screen confirmed anti-D to a titre of 1: 128 with ficin-treated cells and by indirect Coombs test.

The patient and her husband were an intelligent couple, and the prognosis for the foetus, the possibility and uncertainty of intrauterine transfusion, and the potential hazards to the mother were fully explained to and discussed with them. However, any attempt on the foetus was deferred for 10 days

32¹ weeks IUI-1 100 ml
 33² weeks IUT-2 failed
 33⁴ weeks IUT-3 110 ml
 34⁵ sectio ♂ 2560 g
 + 1 uur ET 155 ml/kg
 +19 uur ET 170 ml/kg

A. W. LILEY, Ph.D., M.B., B.Med.Sc., Dip.Obst..
 Senior Research Fellow.
 National Women's Hospital,
 Auckland, New Zealand.



Jaarlijks 20-25 HZFP

72% anti-D 19% anti-K 4% anti-c 5% anders

54% multiple antistoffen, waarvan

86% gecombineerde Rh specificiteiten (anti-CD, -DE, -CDE, -cE)

IUT behandeling, mediaan 3 eenheden (range 1-8)

Perinatale overleving en ontwikkeling na IUT

- IUT behandeling van HZFP resulteert in >90% perinatale overleving

LOTUS studie:

- Irene Lindenburg et al, LOTUS study group. Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine transfusion for hemolytic disease of the fetus/newborn: the LOTUS study. *AJOG* 2012



Incidence of neurodevelopmental impairment in 291 children treated with intrauterine transfusion for fetal alloimmune anemia is 4.8%

In a multivariate regression analysis including only preoperative risk factors, severe hydrops was independently associated with neurodevelopmental impairment (odds ratio, 11.2; 95% CI, 1.7-92.7).

Obstet. Gynecol. 1978

APPEARANCE OF MATERNAL ANTI-JK^a ANTIBODY FOLLOWING INTRAUTERINE TRANSFUSIONS AND AMNIOCENTESIS

MARCUS B. SIMPSON, JR., MD, JO ANN PRYZBYLIK, BS, MARY ANN DENHAM, BS, AND JOHN H. RADCLIFFE, BS

A case is presented that suggests that intrauterine transfusion carries the risk of sensitization to red cell antigens other than Rh₀. In this case intrauterine transfusions of Jk^a-positive red cells were followed by the appearance in the mother's serum of anti-Jk^a, an antibody known to cause hemolytic disease of the

IUT also carries the risk of sensitization to red-cell antigens other than Rh₀. Patients who produce one red-cell antibody, such as anti-Rh₀, are more likely to develop additional red-cell antibodies following exposure than are multiply exposed nonresponders.¹⁰ Thus in cases for which IUT is being considered, there may be value in complete antigen phenotyping of maternal cells, thereby detecting the absence of common or immunogenic antigens and allowing selection of donor blood that lacks these antigens. Alternatively, use of the mother as the donor of red cells for her fetus will circumvent the problem of further maternal sensitization.¹³

Transfusion 1981

Maternal Jk^a Sensitization Following Amniocentesis and Intrauterine Transfusion

K. L. HARRISON and E. I. POPPER

The blood used for the first intrauterine transfusion was found to be Jk(a)-positive. The infant's father was Jk(a)-positive, and in tests done on blood obtained six months after her last transfusion, the infant was shown to be Jk(a)-positive.

Brit. J. Haematol. 1983

A PROVEN CASE OF MATERNAL ALLOIMMUNIZATION DUE TO DUFFY ANTIGENS IN DONOR BLOOD USED FOR INTRAUTERINE TRANSFUSION

Marcela Contreras, H. Gordon, Elisabeth Tidmarsh

Selection of compatible blood for exchange transfusion using maternal serum was complicated by the presence of a third antibody, anti-Fy^b

formation of anti-Fy^b could not be due to stimulation by fetal cells. Anti-Fy^b was not present in 1978 or prior to the intrauterine transfusions. The patient had not received any blood transfusions.

Red cells from the donor of the blood used for the first intrauterine transfusion were found to be group 0: Fy(a+ b+).

These cells entering the maternal circulation are presumed to have stimulated the production of anti-Fy^b.

This case confirms that alloimmunization may follow IUT and emphasizes the importance of screening the serum of immunized mothers for new red cell alloantibodies.

	Vietor Transfusion 1994
Preventief matchen	geen
Periode	1987-1992
Vrouwen - Antistoffen	91 -160
IUTs	280
Vrouwen met nieuwe antistoffen	22
Immunisatie risico	24%
Nieuwe antistoffen	25
Rh+K (immunisatie risico)	6+4 (11%)
Foetus geïnduceerd (%)	80*
Donor geïnduceerd (%)	0
Beiden (%)	0
Onbekend (%)	20
Fy+Jk+S (immunisatie risico)	13 (14%)
Fetus geïnduceerd (%)	15
Donor geïnduceerd (%)	31
Beiden (%)	31
Onbekend (%)	23

	Vietor Transfusion 1994
Preventief matchen	geen
Periode	1987-1992
Vrouwen - Antistoffen	91 -160
IUTs	280
Vrouwen met nieuwe antistoffen	22

Conclusie: IUT geassocieerd met hoog maternaal immunisatie risico

Beleid: matchen voor Rh en K antigenen

Beiden (%)	0
Onbekend (%)	20
Fy+Jk+S (immunisatie risico)	13 (13%)
Fetus geïnduceerd (%)	15
Donor geïnduceerd (%)	31
Beiden (%)	31
Onbekend (%)	23

	Vietor Transfusion 1994	Schonewille AJOG 2007
Preventief matchen	geen	Rh-K
Periode	1987-1992	1994-2005
Vrouwen - Antistoffen	91 -160	212 - 412
IUTs	280	686
Vrouwen met nieuwe antistoffen	22	53
Immunisatie risico	24%	25%
Nieuwe antistoffen	25	64
Rh+K (immunisatie risico)	6+4 (11%)	30+1 (14%)
Foetus geïnduceerd (%)	80*	87*
Donor geïnduceerd (%)	0	0
Beiden (%)	0	0
Onbekend (%)	20	13
Fy+Jk+S (immunisatie risico)	13 (14%)	32 (14%)
Fetus geïnduceerd (%)	15	3
Donor geïnduceerd (%)	31	37
Beiden (%)	31	20
Onbekend (%)	23	40

	Vietor Transfusion 1994	Schonewille AJOG 2007
Preventief matchen	geen	Rh-K
Periode	1987-1992	1994-2005

Conclusie: Ondanks Rh-K match immunisatie risico niet verminderd

Nieuwe antistofvorming onafhankelijk geassocieerd met:

- Aantal IUTs toegediend OR 1,4 (95% BI 1,07-1,9)
- Aantal nieuwe RH, K, Fy, Jk, S antistoffen mogelijk OR 1,5 (95% BI 1,03-2,3)
- Transplacentair prikken OR 6,3 (95% BI 2,5-16)

Beleid: matchen uitbreiden voor Fy, Jk en S antigenen

Matching van IUTs periode 2007-2014

- 159 vrouwen met 481 IUTs
- 66% IUTs compleet (Rh, K, Fy, Jk, S) gematcht
- 48% van 159 vrouwen alle IUTs compleet gematcht
- 52% niet alle IUTs compleet gematcht
 - Incompleet maternaal antigeenprofiel voor 1^e IUT
 - Aantal toegediende IUTs
 - Complex antigeen profiel

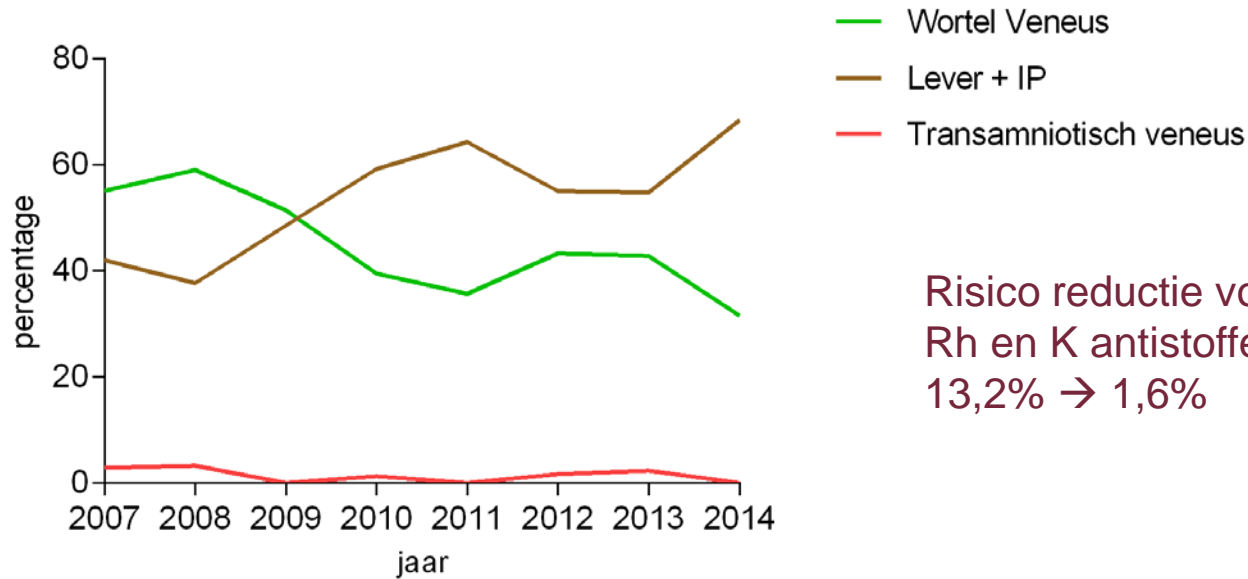
Benodigde antigeen match	geen Fy			+ Fy ^a			+ Fy ^b		
	Vrouwen	IUT	Match (%)	Vrouwen	IUT	Match (%)	Vrouwen	IUT	Match (%)
geen Jk en S	14	31	100	12	38	84	5	7	100
+ S	18	60	93	12	47	68	4	13	54
+ Jk	21	61	87	13	34	56	8	35	29
+ S en Jk	20	61	64	11	34	26	4	15	27

	Vietor Transfusion 1994	Schonewille AJOG 2007	Schonewille Transfusion (submitted)
Preventief matchen	geen	Rh-K	Rh-K-Fy-Jk-S
Periode	1987-1992	1994-2005	2007-2014
Vrouwen - Antistoffen	91 -160	212 - 412	142 - 238
IUTs	280	686	481
Vrouwen met nieuwe antistoffen	22	53	20
Immunisatie risico	24%	25%	14%
Nieuwe antistoffen (n)	25	64	26
Rh+K (immunisatie risico)	6+4 (11%)	30+1 (14%)	12+0 (8%)
Foetus geïnduceerd (%)	80*	87*	75
Donor geïnduceerd (%)	0	0	0
Beiden (%)	0	0	8
Onbekend (%)	20	13	17
Fy+Jk+S (immunisatie risico)	13 (14%)	32 (14%)	11 (8%)
Fetus geïnduceerd (%)	15	3	27
Donor geïnduceerd (%)	31	37	18
Beiden (%)	31	20	27
Onbekend (%)	23	40	28

	Mismatch (n=73)	Match (n=69)
Pre-IUT antistoffen	121	116
Totaal IUTs	269	195
- Mediaan aantal IUTs per vrouw (range)	3 (1-10)	2 (1-9)
- IUTs niet gematcht (% van totaal IUTs)	153 (57)	n.a.
- Mediaan aantal IUTs niet gematcht per vrouw (range)	2 (1-7)	n.a.
Aantal vrouwen met nieuwe antistoffen (%)	10 (13.7)	10 (14.5)
Aantal nieuwe antistoffen	15	11
- Vrouwen met nieuwe Rhesus-K antistoffen (%)	4 (5.5)	7 (10.1)
- Vrouwen met nieuwe Duffy-Kidd-S antistoffen (%)	8 (11.0)	3 (4.3)
- Duffy-Kidd-S specificiteit (% nieuwe antistoffen)	8 (53)	3 (27)
- Andere specificiteiten	2	1

	Vietor Transfusion 1994	Schonewille AJOG 2007	Schonewille Transfusion (submitted)
Preventief matchen	geen	Rh-K	Rh-K-Fy-Jk-S
Periode	1987-1992	1994-2005	2007-2014
Vrouwen - Antistoffen	91 -160	212 - 412	142 - 238
IUTs	280	686	481
Vrouwen met nieuwe antistoffen	22	53	20
Immunisatie risico	24%	25%	14%
Nieuwe antistoffen (n)	25	64	26
Rh+K (immunisatie risico)	6+4 (11%)	30+1 (14%)	12+0 (8%)
Foetus geïnduceerd (%)	80*	87*	75*
Donor geïnduceerd (%)	0	0	0
Beiden (%)	0	0	8
Onbekend (%)	20	13	17
Fy+Jk+S (immunisatie risico)	13 (14%)	32 (14%)	11 (8%)
Fetus geïnduceerd (%)	15	3	27
Donor geïnduceerd (%)	31	37	18
Beiden (%)	31	20	27
Onbekend (%)	23	40	28

Minder transplacentaire puncties tijdens de studieperiode



Risico reductie voor
Rh en K antistoffen
13,2% → 1,6%

Transplacentair prikken

alle nieuwe antistoffen

OR 2,9 (95% BI 0,97-8,4)

Fy, Jk, S antistoffen

OR 1,5 (95% BI 0,4-5,4)

Aantal IUTs toegediend

OR 1,4 (95% BI 1,1-1,9)

Fy-Jk-S match

OR 0,4 (95% BI 0,1-1,5)

Aantal Fy, Jk en S antistoffen mogelijk

OR 1,0 (95% BI 0,7-1,7)

Minder Fy, Jk en S antistoffen na stratificatie voor transplacentair prikken en aantal IUTs

Totaal IUTs	Duffy, Kidd and S immunisatie risico (%)					
	Transplacentair prikken			niet Transplacentair prikken		
	Mismatch	Match	RRR	Mismatch	Match	RRR
≤2 (n=62)	14.3	4.8	66	0.0	0.0	0
>2 (n=80)	12.0	6.9	43	14.9	6.5	56

Conclusies

- Strikt matchen verminderd Fy-Jk-S immunisatie met 60% (11,0% → 4,3%)
- Met huidige logistiek blijkt volledig matchen niet mogelijk bij de helft van de vrouwen

Huidige IUT product

- Aantal IUT behandelingen: mediaan 3, range 1-8

IUT product:

- <3 dagen (< 5 dgn) bewaard erythrocytenconcentraat uit de voorraad
- Bloedgroep O, compatibel met maternale antistoffen
- Match voor Rh, K, Fy Jk, S antigenen
- CMV sero-negatief
- Parvo B19 veilig

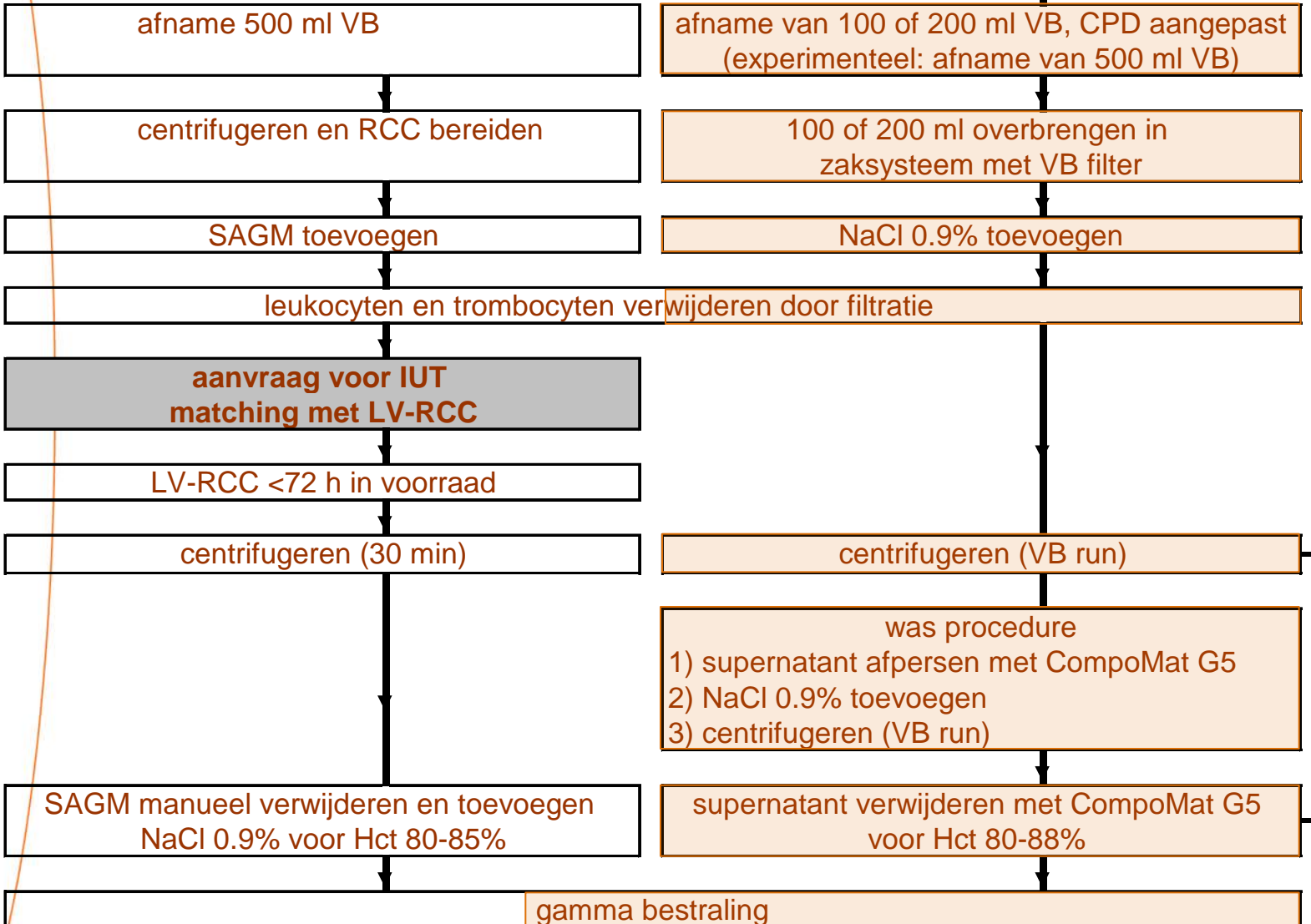
- RBCs 30 minuten centrifugeren bij 3835 g, SAGM verwijderd met 0.9% saline op Hct 0.80 to 0.85 L/L, waarna 25 Gy gamma bestraling

- Transfusie 10-140 ml (mediaan 56), dus een EC wordt deels gebruikt.

- Vanwege transfusiefrequentie voor iedere IUT aparte donor

Single donor project

- Het ontwikkelen van een nieuw product voor IUT van erythrocyten geproduceerd uit kleine hoeveelheden volbloed (mini-donaties), zodat 1 donor in korte tijd (1-4 maanden) meermalen kan doneren voor dezelfde IUT-ontvanger
- Voordelen: verbetering matching
vermindering donor expositie voor moeder en kind
 - Ontwikkelen van een nieuwe bereidingsmethode van RCC voor IUT uit 100 en 200 ml volbloed donaties
 - Valideren in vitro kwaliteit
 - In vivo validatie



Parameter	Sampling time (h)	Reference RCC (n=3)	100 mL WB non-washed (n=8)	100 mL WB washed (n=4)	200 mL WB non-washed (n=6)	200 mL WB washed (n=2)
pH (37 ° C)	0	6.85 ± 0.02	6.94 ± 0.03*	6.96±0.03	6.93 ± 0.04	6.96±0.01
	6	6.83 ± 0.02†	6.92 ± 0.04*†	6.92±0.04	6.90 ± 0.04†	6.93±0.02
	24	6.81 ± 0.02	6.89 ± 0.05*†	6.90±0.04†	6.88 ± 0.03†	6.90±0.01†
Glucose (mmol/L)	0	22.4 ± 0.1	5.1 ± 0.3*	0.2±0.1	6.5 ± 0.3	0.5, 3.3‡
	6	22.4 ± 0.1	4.8 ± 0.6*	0.1±0.1	6.1 ± 0.4†	0.1, 2.8‡
	24	21.8 ± 0.1†	3.9 ± 0.7*†	0.1±0.1†	5.2 ± 0.4†	0.1, 1.7‡
Lactate (mmol/L)	0	7.0 ± 0.6	2.4 ± 0.6*	0.6±0.1	3.1 ± 0.9	1.5±0.6
	6	7.8 ± 0.6†	3.3 ± 0.8*†	1.7±0.1†	4.4 ± 0.9†	3.1±0.6
	24	8.8 ± 0.7†	5.0 ± 0.9*†	2.8±0.2†	6.3 ± 0.8†	4.9±1.3
Potassium (mmol/L)	0	3.0 ± 0.6	2.1 ± 0.1*	1.5±0.2	2.3 ± 0.1	1.8±0.1
	6	14.3 ± 1.6†	12.4 ± 1.7†	13.0±2.7†	12.5 ± 1.3†	12.9±1.6
	24	47.3 ± 4.4†	39.0 ± 6.6†	45.6±8.1†	45.4 ± 4.1†	52.1±5.7
Hemolysis (%)	0	0.31 ± 0.05	0.11 ± 0.05*	0.17±0.05	0.06 ± 0.03	0.15±0.01
	6	0.42 ± 0.03	0.13 ± 0.05*	0.20±0.04	0.07 ± 0.01	0.15±0.03
	24	0.45 ± 0.05	0.17 ± 0.06*†	0.23±0.06	0.07 ± 0.01	0.17±0.01
ATP (µmol/g Hb)	0	5.9 ± 1.0	4.4 ± 0.8*	4.8±0.2	5.4 ± 0.5	5.0±0.2
	6	6.1 ± 1.1	4.4 ± 0.9*	4.5±0.3†	5.2 ± 0.5†	4.7±0.3
2,3-DPG (µmol/g Hb)	0	7.9 ± 2.7	10.8 ± 3.0*	12.5±4.3	9.7 ± 3.5	9.5±0.6
	6	7.7 ± 2.8	10.8 ± 3.2*	12.4±4.5	9.8± 3.7	9.6±0.7

Parameter	Sampling time (h)	Reference RCC (n=3)	100 mL WB non-washed (n=8)	100 mL WB washed (n=4)	200 mL WB non-washed (n=6)	200 mL WB washed (n=2)
pH (37 ° C)	0	6.85 ± 0.02	6.94 ± 0.03*	6.96±0.03	6.93 ± 0.04	6.96±0.01
	6	6.83 ± 0.02†	6.92 ± 0.04*†	6.92±0.04	6.90 ± 0.04†	6.93±0.02
	24	6.81 ± 0.02	6.89 ± 0.05*†	6.90±0.04†	6.88 ± 0.03†	6.90±0.01†
Glucose (mmol/L)	0	5.0 ± 0.1	5.0 ± 0.1	5.0 ± 0.1	5.0 ± 0.1	5.0 ± 0.1
	6	5.0 ± 0.1	5.0 ± 0.1	5.0 ± 0.1	5.0 ± 0.1	5.0 ± 0.1
	24	5.0 ± 0.1	5.0 ± 0.1	5.0 ± 0.1	5.0 ± 0.1	5.0 ± 0.1
Lactate (mmol/L)	0	0.6 ± 0.1	0.6 ± 0.1	0.6 ± 0.1	0.6 ± 0.1	0.6 ± 0.1
	6	0.6 ± 0.1	0.6 ± 0.1	0.6 ± 0.1	0.6 ± 0.1	0.6 ± 0.1
	24	0.6 ± 0.1	0.6 ± 0.1	0.6 ± 0.1	0.6 ± 0.1	0.6 ± 0.1
Potassium (mmol/L)	0	4.0 ± 0.1	4.0 ± 0.1	4.0 ± 0.1	4.0 ± 0.1	4.0 ± 0.1
	6	4.0 ± 0.1	4.0 ± 0.1	4.0 ± 0.1	4.0 ± 0.1	4.0 ± 0.1
	24	4.0 ± 0.1	4.0 ± 0.1	4.0 ± 0.1	4.0 ± 0.1	4.0 ± 0.1
Hemolysis (%)	0	0.31 ± 0.05	0.11 ± 0.05*	0.17±0.05	0.06 ± 0.03	0.15±0.01
	6	0.42 ± 0.03	0.13 ± 0.05*	0.20±0.04	0.07 ± 0.01	0.15±0.03
	24	0.45 ± 0.05	0.17 ± 0.06*†	0.23±0.06	0.07 ± 0.01	0.17±0.01
ATP (µmol/g Hb)	0	5.9 ± 1.0	4.4 ± 0.8*	4.8±0.2	5.4 ± 0.5	5.0±0.2
	6	6.1 ± 1.1	4.4 ± 0.9*	4.5±0.3†	5.2 ± 0.5†	4.7±0.3
2,3-DPG (µmol/g Hb)	0	7.9 ± 2.7	10.8 ± 3.0*	12.5±4.3	9.7 ± 3.5	9.5±0.6
	6	7.7 ± 2.8	10.8 ± 3.2*	12.4±4.5	9.8± 3.7	9.6±0.7

De in vitro kwaliteit van het product bereid uit 100-200 ml volbloed donaties is vergelijkbaar met het huidige IUT product

Conclusies single donor project

- Mini-volbloeddonaties van 100 of 200 mL kunnen met de huidige afname apparatuur verwerkt worden.
- Deze donaties kunnen op de dag van of na afname in 1-2 uur worden verwerkt tot IUT's van ca. 40 of 80 mL.
- De in-vitro kwaliteit van de experimentele IUT's is vergelijkbaar met de standaard-IUT.
- Verdere uitwerking
 - Progesa
 - Donormanagement
 - Bloedbankinformatiesysteem
 - Richtlijnen, procedures

LUMC

- Afd. Obstetrie en Foetale geneeskunde

Inge van Kamp
Robertjan Meerman
Humphrey Kanhai
Frans Klumper

- Afd. Immunohematologie en Bloedtransfusie

Anneke Brand
Jaap-Jan Zwaginga
Karin Prinsen-Zander

Sanquin

Ido Bontekoe
John Scharenberg
Fatiha El Barjiji
Pieter van der Meer
Dirk de Korte
Marian van Dixhoorn
Petra van Krimpen
Tanneke Marijt
Bert Tomson
Ingrid Veldhuizen
Leo van de Watering



