
Zwangerschapsimmunisatie door rode bloedcellen





Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Onderwerp : aanbieding advies *Zwangerschapsimmunisatie door rode bloedcellen*
Uw kenmerk : PG/ZP-2833643
Ons kenmerk : 229/08/KG/mj/662-V
Bijlagen : 1
Datum : 26 maart 2009

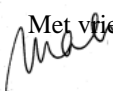
Geachte minister,

Graag bied ik u hierbij het advies *Zwangerschapsimmunisatie door rode bloedcellen* aan. Zwangerschapsimmunisatie is het verschijnsel waarbij vrouwen zogeheten irregulaire erytrocytenantistoffen (IEA) vormen tegen de voor hen vreemde rode bloedcellen van het (ongeboren) kind. De laatste jaren zijn de mogelijkheden toegenomen om vorming van IEA tegen te gaan en toch gevormde IEA te detecteren. Een commissie van de Gezondheidsraad heeft de ontwikkelingen in kaart gebracht en op basis daarvan een advies opgesteld. Ik ben het met de aanbevelingen van de commissie eens.

Het adviestraject kent een lange geschiedenis. De commissie constateerde al snel dat er Nederlands onderzoek was gestart dat voor de beantwoording van de adviesaanvraag belangrijk zou kunnen zijn. De resultaten van dit onderzoek (in het kader van het project Opsporing & Preventie Zwangerschapsimmunisatie, OPZI-project) zouden echter nog meerdere jaren op zich laten wachten. Na overleg tussen uw ministerie en de Gezondheidsraad is toen besloten de werkzaamheden van de commissie op te schorten.

Nadat de commissie haar werkzaamheden had hervat stuurde u op 28 maart 2008 een herziene adviesaanvraag waarin de commissie specifiek werd gevraagd de resultaten van het OPZI-project bij haar advisering te betrekken. De commissie heeft daaraan gehoor kunnen geven omdat juist in de daaropvolgende periode de eerste publicaties over het project in de wetenschappelijke literatuur zijn verschenen.

Met vriendelijke groet,


Prof. dr. M. de Visser
vice-voorzitter

Bezoekadres
Parnassusplein 5
2511 VX Den Haag
Telefoon (070) 340 56 88
E-mail: k.groeneveld@gr.nl

Postadres
Postbus 16052
2500 BB Den Haag
Telefax (070) 340 75 23
www.gr.nl

Zwangerschapsimmunisatie door rode bloedcellen

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr. 2009/04, Den Haag, 26 maart 2009

De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement ‘voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid en het gezondheids-(zorg)onderzoek’ (art. 22 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn & Sport; Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening & Milieubeheer; Sociale Zaken & Werkgelegenheid, Landbouw, Natuur & Voedselkwaliteit en Onderwijs, Cultuur & Wetenschap. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden als regel opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.



De Gezondheidsraad is lid van het European Science Advisory Network for Health (EuSANH), een Europees netwerk van wetenschappelijke adviesorganen.



INAHTA

De Gezondheidsraad is lid van het International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), een internationaal samenwerkingsverband van organisaties die zich bezig houden met *health technology assessment*.

U kunt het advies downloaden van www.gr.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:

Gezondheidsraad. Zwangerschapsimmunisatie door rode bloedcellen. Den Haag: Gezondheidsraad, 2009; publicatienr. 2009/04.

Preferred citation:

Health Council of the Netherlands. Pregnancy immunisation by red blood cells. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2009; publication no. 2009/04.

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

ISBN: 978-90-5549-753-9

Inhoud

Samenvatting 7

Executive summary 12

1 Inleiding 17

2 HZFP en preventie 19

2.1 Zwangerschapsimmunisatie en hemolytische ziekte van de foetus en de pasgeborene 19

2.2 Antistofvorming tegen het rhesus-D-antigeen en profylaxe 20

2.3 Antistofvorming tegen andere antigenen dan rhesus-D en preventie 21

3 Screening op niet-D-irregulaire erythrocytenantistoffen 22

3.1 Onderzoeksgegevens 23

3.2 Oordeel van de commissie 25

4 Transfusiebeleid bij vrouwen en meisjes in en voor de vruchtbare leeftijd 28

4.1 Onderzoeksgegevens 28

4.2 Oordeel van de commissie 29

5	Antenatale profylaxe	30
5.1	Onderzoeksgegevens	31
5.2	Oordeel van de commissie	32
5.3	Immunisatie ondanks antenatale profylaxe	33

6	Prenatale D-typing	34
6.1	Onderzoeksgegevens	35
6.2	Oordeel van de commissie	36

	Literatuur	38
--	------------	----

	Bijlagen	42
A	De adviesaanvraag	43
B	De commissie	47

Samenvatting

Dit advies gaat over zwangerschapsimmunisatie door rode bloedcellen: het verschijnsel waarbij vrouwen zogeheten irregulaire erythrocytenantistoffen (IEA) vormen tegen voor hen vreemde rode bloedcellen (erythrocyten). Behalve een zwangerschap kan ook een bloedtransfusie de oorzaak zijn van de vorming van IEA. Verder maakt men bij IEA onderscheid tussen antistoffen gericht tegen het rhesus-D-antigeen (D-IEA) en antistoffen gericht tegen de andere antigenen op erythrocyten (niet-D-IEA).

IEA kunnen leiden tot ernstige ziekte van het ongeboren of pasgeboren kind, namelijk hemolytische ziekte van de foetus en de pasgeborene (HZFP). De afgelopen jaren zijn de mogelijkheden toegenomen om vorming van IEA tegen te gaan en toch gevormde IEA te detecteren; Nederlands onderzoek in het kader van het project Opsporing en Preventie Zwangerschapsimmunisatie (het OPZI-project) heeft hieraan een aanzienlijke bijdrage geleverd.

In dit advies komen achtereenvolgens aan bod: screening op niet-D-IEA, mogelijkheden het transfusiebeleid bij vrouwen en meisjes in en voor de vruchtbare leeftijd zo aan te passen dat de vorming van niet-D-IEA minder optreedt, profylaxe om de vorming van D-IEA tegen te gaan en technieken om deze profylaxe toe te spitsen tot alleen die vrouwen die daar daadwerkelijk baat van hebben.

Screening op niet-D-irregulaire erythrocytenantistoffen

In het OPZI-project werden gedurende in totaal achttien maanden alle zwangere vrouwen in Nederland rond week twaalf van de zwangerschap onderzocht op aanwezigheid van niet-D-IEA en het optreden van HZFP. Ernstige HZFP, die intra-uteriene transfusie of wisseltransfusie in de eerste week na de geboorte noodzakelijk maakte, trad op bij 21 zwangerschappen (3,7 procent van de zwangerschappen met klinisch relevante niet-D-IEA; 0,007 procent van het totaal aantal zwangerschappen). De HZFP werd veroorzaakt door, in afnemende mate van voorkomen, antistoffen gericht tegen het Kell-antigeen (K-IEA), het rhesus-c-antigeen (c-IEA), het rhesus-E-antigeen (E-IEA), of antistoffen van andere specificiteit.

De commissie beoordeelt de gezondheidswinst die met deze screening te behalen is als belangrijk: per 100 000 gescreende zwangere vrouwen worden volgens verwachting vier tot zes gevallen van foetale sterfte of hersenbeschadiging tegengegaan. De kosten per voorkomen geval van prenatale sterfte of perinatale ziekte met blijvende gevolgen bedragen daarbij rond de 500 000 euro, een bedrag dat bij de huidige levensverwachting ruim binnen de algemeen aanvaarde grenzen valt. De commissie is van mening dat dit screeningsprogramma voldoet aan de algemeen aanvaarde criteria voor verantwoorde screeningsprogramma's. Zij adviseert dan ook zwangere vrouwen rond de twaalfde week van de zwangerschap te screenen op niet-D-IEA.

Het onderzoek naar niet-D-IEA wordt uitgevoerd bij alle zwangere vrouwen in Nederland, en vervolgonderzoek vindt plaats bij alle vrouwen bij wie niet-D-IEA zijn aangetroffen. In het OPZI-project worden alternatieve scenario's geschetst, waarbij bijvoorbeeld niet alle vrouwen worden gescreend, of waarbij vervolgonderzoek bij een specifieke deelverzameling van alle gevonden niet-D-IEA plaatsvindt. Ten aanzien van deze scenario's komt de commissie tot de volgende serie aanbevelingen: zij adviseert over te gaan tot selectieve screening, bij alleen die vrouwen die een eerdere zwangerschap hebben doorgemaakt of in het verleden een bloedtransfusie hebben ontvangen. Ook is de commissie voorstander van selectief vervolgonderzoek, bij alleen die vrouwen bij wie tijdens de screening c-IEA, E-IEA of K-IEA zijn aangetoond. Bij het vervolgonderzoek stelt de commissie voor als eerste de biologische vader van het – ongeboren – kind te typeren voor het betreffende antigeen. Is de vader homozygoot positief voor het antigeen dan is het kind drager en is vervolgonderzoek noodzakelijk. Is de vader negatief, dan is follow-up niet nodig. Is de vader heterozygoot, dan beveelt de commissie aan om door prenataal onderzoek op bloed van de moeder

vast te stellen of het kind het betreffende antigeen draagt. Is het kind positief, dan vindt weer vervolgonderzoek plaats, is het kind negatief, dan is dit niet nodig. Bij de aanwezigheid van c-IEA of E-IEA kan vervolgonderzoek in eerste instantie plaatsvinden via laboratoriumbepalingen. Pas wanneer op basis van de uitslagen van deze bepalingen een toename in het risico op HZFP mag worden verondersteld adviseert de commissie vervolgonderzoek in de kliniek te laten plaatsvinden. Bij K-IEA raadt de commissie aan vervolgonderzoek behalve in het laboratorium ook altijd in de kliniek te laten plaatsvinden: deze antistoffen kunnen immers al bij zeer geringe hoeveelheden tot HZFP leiden. Bij vrouwen met andere IEA waarvan is beschreven dat ernstige HZFP kan optreden adviseert de commissie eveneens de vader te typeren voor het betreffende antigeen. Is de vader positief, dan stelt de commissie voor het onderzoek één keer te herhalen. Wegens het risico op HZFP door late vorming van vooral c-IEA adviseert de commissie tot slot om alle zwangere vrouwen rond week 12 van de zwangerschap ook te testen op de aanwezigheid van het c-antigeen, en bij alle c-negatieve zwangere vrouwen vervolgens rond week 30 van de zwangerschap een tweede screening op c-IEA in te voeren.

Transfusiebeleid bij vrouwen en meisjes in en voor de vruchtbare leeftijd

Uit de resultaten van de screening op niet-D-IEA blijkt dat een aanzienlijk deel van de HZFP wordt veroorzaakt door c-IEA, E-IEA of K-IEA. Uit onderzoek naar risicofactoren voor het ontstaan van deze IEA komt een in het verleden ontvangen bloedtransfusie naar voren. De commissie adviseert daarom bij bloedtransfusies aan vrouwen en meisjes in en voor de vruchtbare leeftijd erythrocyten te geven die compatibel zijn met betrekking tot de antigenen c, E en K. De commissie vindt de hierbij uitgevoerde berekeningen naar de doelmatigheid van introductie van compatibele bloedtransfusies overtuigend.

Antenatale profylaxe

Nederland kent al zo'n veertig jaar een programma om de vorming van D-IEA tegen te gaan. Bij deze postnatale anti-D-immunoprofylaxe (postnatale profylaxe) wordt direct na de geboorte van een kind van een D-negatieve moeder bepaald of het kind D-positief of D-negatief is. Aan de moeder van een D-positief kind worden anti-D-immunoglobulinen (anti-D-Ig) toegediend om zo het ontstaan van D-IEA tegen te gaan en daarmee het optreden van HZFP tijdens een volgende zwangerschap.

Ondanks postnatale profylaxe treedt HZFP echter nog steeds op, zij het in mindere mate dan voorheen. Eén van de redenen hiervoor is dat de vorming van D-IEA al tijdens de zwangerschap kan plaatsvinden. Met als doel HZFP als gevolg van deze vroege vorming van D-IEA tegen te gaan is in 1998 naast de postnatale profylaxe de antenatale profylaxe ingevoerd. Daarbij krijgen D-negatieve zwangere vrouwen anti-D-Ig reeds tijdens de zwangerschap toegediend (in Nederland rond week 30 van de zwangerschap). Het effect van de antenatale profylaxe is in het kader van het OPZI-project onderzocht.

Antenatale profylaxe zorgt voor een statistisch significante daling in het optreden van zwangerschapsimmunisatie tegen het rhesus-D-antigeen. Het percentage vrouwen bij wie HZFP optrad was ook lager in de groep die antenatale profylaxe ontving dan in de controlegroep, maar het verschil tussen deze beide groepen was niet statistisch significant. De commissie ziet zich voor een dilemma geplaatst: de resultaten van het OPZI-project laten zien dat de invoering wat betreft de immunisatie heeft voldaan aan de verwachtingen. In het tot nu toe gepubliceerde onderzoek is het effect op HZFP minder uitgesproken, al zorgt antenale profylaxe wel voor een in de ogen van de commissie klinisch relevante daling in het optreden van HZFP. De commissie zou graag harder bewijs hebben voor het tegengaan van HZFP door antenatale profylaxe, maar de kans dat dergelijke onderzoeksgegevens, bij voorkeur gebaseerd op gerandomiseerd onderzoek, beschikbaar komen is vrijwel afwezig. De commissie adviseert dan ook op basis van de huidige gegevens de antenatale profylaxe te handhaven.

Prenatale D-typering

In de huidige opzet van het programma ontvangen alle D-negatieve zwangere vrouwen antenatale profylaxe, terwijl alleen D-negatieve vrouwen die zwanger zijn van een D-positief kind er baat bij hebben. Vrouwen die zwanger zijn van een D-negatief kind vormen immers geen D-IEA door het ontbreken van het rhesus-D-antigeen op de erythrocyten van het kind. In Nederland gaat het daarbij om veertig procent van de zwangere D-negatieve vrouwen, per jaar ongeveer 16 000. Met de ontdekking dat erfelijk materiaal van het ongeboren kind aantoonbaar is in het bloed van de moeder is het mogelijk geworden de rhesus-D-status van het kind al voor de geboorte vast te stellen (de zogeheten prenatale D-typering) en daarmee de antenatale profylaxe te beperken tot alleen D-negatieve vrouwen die zwanger zijn van een D-positief kind.

De commissie concludeert dat met behulp van prenatale D-typering de antenatale profylaxe is te verfijnen tot alleen die vrouwen waarbij gezondheidswinst geboekt kan worden, namelijk D-negatieve vrouwen die zwanger zijn van een D-

positief kind. De commissie ziet hieraan twee voordelen: D-negatieve vrouwen die zwanger zijn van een D-negatief kind worden niet onnodig blootgesteld aan een bloedproduct en er wordt minder anti-D-Ig gebruikt. Dit kan mogelijk leiden tot het gebruik van anti-D-Ig alleen afkomstig van onbetaalde (Nederlandse) donors. De commissie is daar voorstander van. De commissie adviseert dan ook de prenatale D-typering aan het programma toe te voegen.

In drie van de vier tot nu toe gepubliceerde onderzoeken naar de prenatale D-typering is er melding gemaakt van discrepanties in de testuitslagen, waarbij de prenatale D-typering wees op een D-negatief kind terwijl bij de postnatale D-typering het kind positief bleek te zijn. Aan deze discrepanties lagen logistieke problemen bij de uitvoering van de screening ten grondslag. Als wordt besloten tot invoering van de prenatale D-typering bepleit de commissie daarom wel deze invoering vergezeld te doen gaan van verder onderzoek naar de logistieke betrouwbaarheid. Dat kan naar mening van de commissie het beste door het – voor een afgesproken onderzoeksperiode – handhaven van de postnatale D-typering bij zwangerschappen van D-negatieve vrouwen waarbij de uitslag van de prenatale D-typering wijst op een D-negatief kind. Blijkt uit dit onderzoek dat de prenatale D-typering ook logistiek gezien betrouwbaar is dan kan de postnatale D-typering worden geschrapt.

Executive summary

Health Council of the Netherlands. Pregnancy immunisation by red blood cells. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2009; publication no. 2009/04.

This advisory report concerns pregnancy immunisation by red blood cells – the phenomenon whereby women form so-called irregular erythrocyte antibodies (IEA) against foreign blood cells (erythrocytes). In addition to pregnancy, blood transfusion can cause IEA formation. The distinction between antibodies targeting the Rhesus D antigen (D-IEA) and antibodies targeting other erythrocyte antigens (Non-D-IEA) may also be made.

IEA can lead to severe illness in the unborn or newborn child, namely haemolytic disease of the foetus and newborn (HDFN). Over the past several years, methods have been developed to prevent the formation of IEA and to detect already formed IEA. Dutch research conducted as part of the Identification and Prevention of Pregnancy Immunisation (Opsporing en Preventie Zwangerschapsimmunisatie, OPZI) project has contributed significantly to these developments.

This advisory report addresses the following: screening for non-D-IEA, options for changing transfusion policies for young girls and women of child-bearing age in order to reduce the formation of non-D-IEA, prophylaxis to prevent the formation of D-IEA and ways to ensure this treatment is only given to women who may benefit from it.

Screening for non-D irregular erythrocyte antibodies

In the 18-month OPZI project, all pregnant women in the Netherlands were tested for non-D-IEA during week twelve of their pregnancy and the occurrence of HDFN. Severe HDFN, requiring intra-uterine transfusion or exchange transfusion during the first week after birth, occurred in 21 pregnancies (3.7 percent of pregnancies with clinically relevant non-D-IEA; 0.007 percent of all pregnancies). The HDFN was caused by, in order of decreasing incidence, antibodies targeting the Kell antigen (K-IEA), the rhesus-c antigen (c-IEA), the rhesus-E antigen (E-IEA) or other specific antibodies.

The committee feels the potential health gains of this screening programme are significant: per 100,000 pregnant women screened, four to six cases of foetal death or brain damage are expected to be prevented. The cost per prevented case of prenatal death or perinatal disease with permanent consequences is 500,000 euros, an amount well within generally accepted limits. The committee believes this screening programme meets the generally accepted criteria for responsible screening programmes. It therefore recommends pregnant women be screened for non-D-IEA during week 12 of the pregnancy.

The test for non-D-IEA is performed in all pregnant women in the Netherlands, and follow-up testing is performed in all women testing positive for non-D-IEA. The OPZI project outlines alternative scenarios in which not all women are screened, or follow-up testing is only performed in a specific subset of all non-D-IEA positive women. Regarding these scenarios, the committee recommends the following: it advises selective screening only for those women who have been pregnant before or have received a blood transfusion in the past. The committee also recommends selective follow-up screening for women that have tested positive for c-IEA, E-IEA or K-IEA. For follow-up testing for c-IEA, E-IEA or K-IEA, the committee recommends typing the biological father of the – unborn – child for the specific antigen in question. If the father is homozygous for the antigen, then the child is a carrier and further testing is required. If the father is negative for the antigen, no further follow-up is required. If the father is heterozygous, the committee recommends prenatal testing of the mother's blood to determine whether the child is carrying the antigen in question. If the child tests positive, further follow-up tests are required – this is not necessary if the child tests negative. In the event c-IEA or E-IEA is present, follow-up testing may initially be restricted to laboratory testing. Only if these tests show an increased risk of HDFN does the committee recommend clinical follow-up. For K-IEA, the committee recommends both laboratory and clinical testing in all

cases – these antibodies have the potential to cause HDFN in extremely low concentrations. When women test positive for another non-D-IEA that may cause severe HDFN it is recommended that the father is typed for the antigen in question. If the father is positive the woman should be re-tested once. Due to the risk of HDFN caused by late formation of c-IEA in particular, the committee's final recommendation is to test all pregnant women for the presence of the c-antigen during week 12 of the pregnancy, and to repeat the test for c-IEA in all c-negative women during week 30.

Transfusion policies for young girls and women of childbearing age

The results of screening for non-D-IEA show that a significant percentage of HDFN is caused by c-IEA, E-IEA or K-IEA. A study showed past blood transfusions to be a risk factor for the development of these IEA. The committee therefore recommends giving young girls and women of childbearing age requiring blood transfusions erythrocytes that are compatible in terms of antigens c, E and K. The committee finds the cost-effectiveness calculations for the introduction of compatible blood transfusions to be convincing.

Antenatal prophylaxis

A programme to prevent D-IEA formation has been in place in the Netherlands for about 40 years. For this postnatal anti-D immunoprophylaxis (postnatal prophylaxis), the D-antigen status of children born to D-negative mothers is determined immediately after delivery. Mothers of D-positive children are given anti-D immunoglobulin (anti-D-Ig) in order to prevent the formation of D-IEA, thereby reducing the chances of HDFN occurring during a subsequent pregnancy.

Despite postnatal prophylaxis, however, HDFN still occurs, albeit less frequently than it used to. One of the reasons for this is that the formation of D-IEA can already take place during pregnancy. In order to combat the occurrence of HDFN caused by this early D-IEA formation, antenatal prophylaxis was introduced alongside postnatal prophylaxis in 1998. In this programme, D-negative pregnant women are given anti-D-Ig during pregnancy (at around week 30 of the pregnancy, in the Netherlands). The effects of antenatal prophylaxis were examined within the framework of the OPZI-project.

Antenatal prophylaxis causes a statistically significant decrease in the incidence of pregnancy immunisation against the rhesus-D antigen. The percentage of women in whom HDFN occurred was also lower in the group receiving ante-

natal prophylaxis compared to the control group, but the difference was not statistically significant. The committee is faced with a dilemma: the OPZI-project shows that the introduction of antenatal prophylaxis has met the expectations as far as immunization is concerned. The effect on HDFN is less outspoken, although antenatal prophylaxis does result in a decrease in HDFN which the committee finds clinically relevant. The committee would like stronger evidence for the prevention of HDFN by antenatal prophylaxis, but believes the likelihood of such data, preferably from randomised research, becoming available is essentially none. The committee therefore recommends antenatal prophylaxis be continued.

Prenatal D-typing

Under the current programme, all D-negative pregnant women receive antenatal prophylaxis, while only D-negative women pregnant with a D-positive child benefit from it. Women pregnant with a D-negative child do not form any D-IEA, due to the lack of rhesus-D antigen on the child's erythrocytes. In the Netherlands, this amounts to forty percent of pregnant D-negative women, or about 16,000 per year. The discovery that genetic material from the unborn child can be detected in the mother's blood now allows the determination of the child's rhesus-D status before birth (so-called prenatal D-typing), thereby restricting antenatal prophylaxis to D-negative women pregnant with D-positive children.

The committee feels prenatal D-typing can be used to limit antenatal prophylaxis to those women who may benefit from it, namely D-negative women pregnant with D-positive children. The committee feels this has two advantages: D-negative women pregnant with D-negative children are not unnecessarily exposed to a blood product, and less anti-D-Ig is used. This may allow the use of anti-D-Ig sourced exclusively from unpaid (Dutch) donors. The committee supports this position. The committee therefore recommends adding prenatal D-typing to the programme.

Three of the four studies of prenatal D-typing published to date report discrepancies in test results, in which prenatal D-typing indicated a D-negative child, but postnatal D-typing showed the child to be D-positive. These discrepancies were caused by logistical problems during the screening process. If the decision is made to implement prenatal D-typing, the committee recommends the logistical reliability of the test be further studied. In the committee's opinion, this would best be achieved by maintaining – for an agreed-upon study period – postnatal D-typing for D-negative pregnant women with prenatal D-typing tests indi-

cating they are carrying a D-negative child. If the study shows prenatal D-typing is logistically reliable, postnatal D-typing will no longer be required.

Inleiding

Dit advies gaat over zwangerschapsimmunisatie door rode bloedcellen: het verschijnsel waarbij vrouwen antistoffen vormen tegen voor hen vreemde rode bloedcellen. Deze antistoffen kunnen leiden tot ernstige ziekte van het ongeboren of pasgeboren kind, namelijk hemolytische ziekte van de foetus en de pasgeborene (HZFP). De Gezondheidsraad heeft in 1992 een eerder advies over dit onderwerp uitgebracht.¹ Mede naar aanleiding van dit advies is in 1998 het programma dat HZFP moet helpen tegengaan op verschillende punten uitgebreid. Deze uitbreiding heeft geresulteerd in meer kennis op verschillende terreinen. Zo is nu meer bekend over diagnostiek naar en relevantie van verschillende types antistoffen. Ook zijn er nieuwe gegevens over behandelmethoden om de vorming van antistoffen tegen te gaan en over toespitsing van deze behandeling tot alleen die zwangere vrouwen die daar baat bij hebben.

In dit advies beoordeelt de commissie, die daartoe is ingesteld door de voorzitter van de Gezondheidsraad, de gegevens over zwangerschapsimmunisatie door rode bloedcellen. De adviesaanvraag staat in bijlage A, de samenstelling van de commissie in bijlage B.

Veel van de gegevens die de commissie gebruikt zijn afkomstig van Nederlands onderzoek dat is uitgevoerd in het kader van het project Opsporing en Preventie Zwangerschapsimmunisatie (OPZI-project). Dit onderzoeksproject is enkele jaren terug afgerond; zeer recent zijn verschillende hoofdstukken uit het afsluitende rapport gepubliceerd in de wetenschappelijke literatuur of ter publi-

catie aangeboden.²⁻⁶ De commissie vindt de resultaten van het OPZI-project waardevol; ze vormen dan ook de basis voor belangrijke delen van het advies.

In hoofdstuk 2 bespreekt de commissie allereerst de algemene stand van zaken met betrekking tot HZFP en preventie daarvan. In dit hoofdstuk worden verschillende onderwerpen uiteengezet die in hoofdstuk 3 tot en met 6 gedetailleerder worden uitgewerkt. Hoofdstuk 3 gaat in op de screening op irregulaire erythrocytenantistoffen tegen andere antigenen dan het rhesus-D-antigeen (niet-D-IEA); hoofdstuk 4 gaat over de mogelijkheid de vorming van niet-D-IEA tegen te gaan door het geven van compatibele bloedtransfusies aan vrouwen en meisjes in en vóór de vruchtbare leeftijd. In hoofdstuk 5 komt de antenatale anti-D-immunoprofylaxe aan bod en in hoofdstuk 6 tenslotte de prenatale typering op het rhesus-D-antigeen.

HZFP en preventie

2.1 Zwangerschapsimmunisatie en hemolytische ziekte van de foetus en de pasgeborene

Blootstelling van mensen aan lichaamsvreemde moleculen kan leiden tot de vorming van antistoffen. Dit proces noemt men immunisatie, en de delen van de moleculen waartegen de antistoffen zijn gericht antigenen. Zo kan een bloedtransfusie leiden tot vorming van antistoffen tegen antigenen op rode bloedcellen (erythrocyten) van de donor.

Ook tijdens de zwangerschap of bij de bevalling kan bij vrouwen zogeheten zwangerschapsimmunisatie optreden na blootstelling aan de erythrocyten van het kind, door een bloeding waarbij die erythrocyten in de circulatie van de moeder terechtkomen. Een dergelijke bloeding noemt men foetomaternale transfusie, en de antistoffen die daar het gevolg van kunnen zijn irregulaire erythrocytenantistoffen (IEA). Wanneer deze IEA vervolgens de placenta passeren, tijdens deze of een volgende zwangerschap, kunnen zij zich binden aan de erythrocyten van het kind. Dit kan leiden tot afbraak van de erythrocyten en tot HZFP. Onder HZFP vallen ziektebeelden als ernstige bloedarmoede, ernstige geelzucht die kan leiden tot hersenbeschadiging (kernicterus) of sterfte, en oedeemvorming bij het kind tijdens de zwangerschap (meestal leidend tot sterfte in de baarmoeder). HZFP komt vooral voor bij tweede (of volgende) kinderen als gevolg van vorming van IEA tijdens een eerdere zwangerschap of na de bevalling van een eerder kind.

2.2 Antistofvorming tegen het rhesus-D-antigeen en profylaxe

Ernstige HZFP komt het meest voor als gevolg van rhesus-D-antagonisme, waarbij de moeder negatief is voor het rhesus-D-antigeen en het kind positief (respectievelijk D-negatief en D-positief). Foetomaternale transfusie leidt in dat geval tot de vorming van antistoffen tegen het rhesus-D-antigeen (D-IEA). Omdat de gevolgen van HZFP door D-IEA zo ingrijpend kunnen zijn, kent Nederland al zo'n veertig jaar een programma om de vorming ervan tegen te gaan: de postnatale anti-D-immunoprofylaxe (postnatale profylaxe). Hiertoe wordt direct na de geboorte van een kind van een D-negatieve moeder bepaald of het kind D-positief of D-negatief is. Aan de moeder van een D-positief kind worden anti-D-immunoglobulinen (anti-D-Ig) toegediend om zo het ontstaan van D-IEA tegen te gaan en daarmee het optreden van HZFP tijdens een volgende zwangerschap. Tot voor kort was het in Nederland gebruikte anti-D-Ig alleen afkomstig van in ons land wonende vrijwilligers. Tegenwoordig wordt er ook anti-D-Ig uit de Verenigde Staten gebruikt dat is gewonnen uit plasma van betaalde donors.

Het nut van de postnatale profylaxe wordt algemeen onderschreven. Hoewel veertig jaar na de introductie het werkingsmechanisme nog niet compleet is ontfaeld, speelt waarschijnlijk vooral een snelle verwijdering van de met anti-D-Ig beladen D-positieve erythrocyten uit de circulatie van de moeder een rol.⁷

Ondanks postnatale profylaxe treedt HZFP nog steeds op, zij het in mindere mate dan voorheen. Eén van de redenen hiervoor is dat de vorming van D-IEA tijdens de zwangerschap kan plaatsvinden. Het mogelijke gevolg is het optreden van HZFP, of gedurende de zwangerschap tijdens welke de D-IEA gevormd worden, of tijdens een volgende zwangerschap. Met als doel HZFP als gevolg van de vroege vorming van D-IEA tegen te gaan is in 1998 naast de postnatale profylaxe de antenatale profylaxe ingevoerd. Daarbij krijgen D-negatieve zwangere vrouwen anti-D-Ig reeds tijdens de zwangerschap toegediend (in Nederland rond week 30 van de zwangerschap). Onlangs zijn de resultaten van grootschalig Nederlands onderzoek naar het effect van deze antenatale profylaxe gepubliceerd.

De antenatale profylaxe wordt op dit moment gegeven aan alle D-negatieve zwangere vrouwen, terwijl alleen D-negatieve vrouwen die zwanger zijn van een D-positief kind daar baat van kunnen hebben. Recent zijn niet-invasieve technieken beschikbaar gekomen waarmee al vóór de geboorte de rhesus-D-status van het kind is vast te stellen. Als deze zogeheten prenatale D-typing routinematig is toe te passen, kan de antenatale profylaxe beperkt worden tot alleen D-nega-

tieve vrouwen die zwanger zijn van een D-positief kind, en zou het onnodig toedienen van een bloedproduct aan D-negatieve vrouwen die zwanger zijn van een D-negatief kind worden tegengegaan.

2.3 Antistofvorming tegen andere antigenen dan rhesus-D en preventie

Een andere reden voor het – ondanks profylaxe – nog steeds optreden van HZFP is dat zwangere vrouwen ook antistoffen kunnen vormen tegen één of meerdere andere antigenen dan het rhesus-D-antigeen. Tegen deze zogeheten niet-D-IEA helpt anti-D-immunoprofylaxe niet. Het gebrek aan kennis over de relevantie van niet-D-IEA met betrekking tot het ontstaan van HZFP was aanleiding om in 1998 ook een onderzoeksprogramma naar niet-D-IEA te starten. In het kader van het OPZI-project beschikken we inmiddels over gegevens met betrekking tot de vorming van niet-D-IEA en het als gevolg hiervan optreden van HZFP.

Uit dit onderzoek blijkt dat eerdere zwangerschappen en in het verleden ontvangen bloedtransfusies de belangrijkste risico's zijn voor het ontstaan van niet-D-IEA. Dit laatste biedt mogelijkheden voor preventie door het transfusiebeleid bij vrouwen en meisjes in en vóór de vruchtbare leeftijd zo aan te passen dat de vorming van IEA zoveel mogelijk wordt tegengegaan (via het geven van zogeheten compatibele bloedtransfusies).

Screening op niet-D-irregulaire erythrocytenantistoffen

Irregulaire erythrocytenantistoffen (IEA) kunnen ontstaan als mensen in contact komen met voor hen vreemde erythrocyten, na bloedtransfusie en – specifiek bij vrouwen – na foetomaternale transfusie, waarbij de rode bloedcellen (erythrocyten) van het (ongeboren) kind in de circulatie van de moeder terecht komen. Bij IEA maakt men onderscheid tussen antistoffen gericht tegen het rhesus-D-antigeen (D-IEA) en antistoffen gericht tegen de andere antigenen op erythrocyten (niet-D-IEA). D-IEA leiden relatief vaak tot HZFP, en postnatale anti-D-immunoprofylaxe (postnatale profylaxe) gaat de vorming van D-IEA in belangrijke mate tegen. In een eerder advies concludeerde de Gezondheidsraad dat door de introductie van de postnatale profylaxe de prevalentie van D-IEA was afgenomen van ongeveer 3,5 procent tot ongeveer 0,5 procent.¹ Op basis van de resultaten van Nederlands onderzoek bij een beperkt aantal zwangere vrouwen schatte de toenmalige commissie de prevalentie van niet-D-IEA op 0,46 procent. Het advies was toen alle zwangere vrouwen tijdens de derde maand van de zwangerschap te screenen op de aanwezigheid van D-IEA én niet-D-IEA.¹

De resultaten van de screening op niet-D-IEA zijn onlangs gepubliceerd in het kader van het OPZI-project.³ Er is niet alleen gekeken naar de hoeveelheid antistoffen (de antistoftiter), maar ook naar de biologische activiteit van de antistoffen, via de *antibody dependent cellular cytotoxicity* (ADCC)-test. Deze test is door het Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst van het Nederlandse Rode Kruis (in 1998 met de Nederlandse bloedbanken gefuseerd tot Stichting Sanquin Bloedvoorziening) geschikt gemaakt voor routine onderzoek

naar D-IEA.⁸ Uit een vergelijking met andere technieken bleek dat deze test de beste voorspellende waarde had met betrekking tot de ernst van HZFP.⁹⁻¹¹

3.1 Onderzoeksgegevens

3.1.1 *Prevalentie van niet-D-IEA*

Gedurende in totaal achttien maanden werden alle zwangere vrouwen in Nederland rond week twaalf van de zwangerschap onderzocht op aanwezigheid van niet-D-IEA.³ Deze antistoffen bleken aantoonbaar bij 1002 van de 305 700 onderzochte vrouwen (0,33 procent). In 0,19 procent van alle zwangerschappen was er een risico op HZFP, doordat de vader van het kind positief was voor het antigeen waartegen de antistoffen van de moeder waren gericht. Deze percentages liggen in dezelfde orde van grootte als eerder gepubliceerde onderzoeksresultaten, waarin het percentage varieerde van 0,24 tot 1,0 procent (mediaan 0,34 procent).¹²⁻¹⁵ De in deze eerdere onderzoeken gevonden variatie in prevalentie van niet-D-IEA is onder meer toe te schrijven aan verschillen in de gehanteerde definities en de onderzoeksopzet.³ Ook blijken gegevens uit het buitenland – door de andere praktijk ter plaatse of door etnische verschillen – soms moeilijk naar de Nederlandse situatie te vertalen.¹⁶

3.1.2 *HZFP en antistofspecificiteit*

In het OPZI-project is bij 567 zwangerschappen van vrouwen bij wie klinisch relevante niet-D-IEA waren gevonden onderzoek gedaan naar het optreden van HZFP. Ernstige HZFP, die intra-uteriene transfusie of wisseltransfusie in de eerste week na de geboorte noodzakelijk maakte, trad op bij 21 zwangerschappen (3,7 procent van de zwangerschappen met klinisch relevante niet-D-IEA; 0,007 procent van het totaal aantal zwangerschappen).³ De HZFP werd veroorzaakt door, in afnemende mate van voorkomen, antistoffen gericht tegen het Kell-antigeen (K-IEA), het rhesus-c-antigeen (c-IEA), het rhesus-E-antigeen (E-IEA), of antistoffen van andere specificiteit.

De onderzoekers hebben gecontroleerd of er in zwangerschappen met een negatieve testuitslag voor IEA toch ernstige HZFP was opgetreden. Dat bleek het geval in acht zwangerschappen; in zeven hiervan werd HZFP veroorzaakt door c-IEA en/of E-IEA, gevormd ná de screening rond week 12 van de zwangerschap.³ Op basis van deze gegevens is als sensitiviteit van de screening op niet-D-IEA een percentage van 77,8 procent (met duidelijke verschillen tussen de

diverse antistofspecificiteiten) vast te stellen en een specificiteit van 99,8 procent.³

3.1.3 *Kosten*

Met het programma in de huidige vorm schatten de onderzoekers dat per 100 000 zwangerschappen twee gevallen van foetale sterfte worden tegengegaan en (per 100 000 kinderen) twee tot vier gevallen van geelzucht die tot hersenbeschadiging kan leiden.³ De kosten van dit programma bedragen per 100 000 gescreende vrouwen 2,6 miljoen euro.¹⁷

3.1.4 *Alternatieve scenario's*

Het onderzoek naar niet-D-IEA is uitgevoerd bij alle zwangere vrouwen in Nederland, en vervolgonderzoek heeft plaatsgevonden bij alle vrouwen bij wie niet-D-IEA zijn aangetroffen. De onderzoekers leveren ook gegevens aan om alternatieve scenario's, waarbij bijvoorbeeld minder vrouwen worden gescreend of waarbij vervolgonderzoek niet bij alle gevonden niet-D-IEA plaatsvindt, te overwegen. In die alternatieven gaat een afname in de kosten soms gepaard met een verminderde gezondheidswinst. Het gaat om de volgende scenario's.

Selectieve screening

Nu wordt screening op niet-D-IEA aangeboden aan alle zwangere vrouwen. Een alternatief is screening alleen aan te bieden aan vrouwen die een eerdere zwangerschap hebben doorgemaakt of in het verleden een bloedtransfusie hebben ontvangen. Door deze selectie zou slechts 56 procent van de vrouwen worden onderzocht, terwijl 88 procent van de nu tijdens het OPZI-project gevonden mogelijke gevallen van HZFP worden gedetecteerd.² De onderzoekers van het OPZI-project becijferen dat deze selectieve screening leidt tot een kostenbesparing van tussen de 500 000 en 600 000 euro per 100 000 gescreende vrouwen en dat minder dan één kind per 100 000 gescreende zwangerschappen mogelijk blijvende schade oploopt als gevolg van door de selectieve screening niet opgemerkte HZFP.¹⁷

Selectief vervolgonderzoek

In het onderzoek in de huidige vorm vindt follow-up plaats bij alle vrouwen bij wie niet-D-IEA worden aangetoond. Deze follow-up kan beperkt worden tot

alleen die vrouwen bij wie niet-D-IEA gericht tegen geselecteerde antigenen zijn aangetoond.² Door die selectie op de juiste manier uit te voeren wordt een kostenbesparing bereikt terwijl nog wel alle gevallen van HZFP worden gedetecteerd.¹⁷

Herhalingsonderzoek naar c-IEA

Tijdens de onderzoeksperiode van het OPZI-project bleek late vorming van c-IEA en/of E-IEA verantwoordelijk voor zeven gevallen van HZFP.³ Om dit probleem te ondervangen bespreken de onderzoekers de mogelijkheid van een tweede screening bij die vrouwen bij wie deze antistoffen kunnen ontstaan. Het voorstel daarbij is de tweede screening te beperken tot alleen c-IEA omdat deze antistoffen meer dan E-IEA in verband worden gebracht met ernstige HZFP.¹⁸ Dit zou impliceren dat rond week 12 van de zwangerschap vrouwen niet alleen worden getest op – onder meer – c-IEA, maar ook op de aanwezigheid van het c-antigeen (zoals nu gebeurt met het D-antigeen). Bij die vrouwen die negatief zijn voor het c-antigeen (c-negatief) wordt het onderzoek naar c-IEA rond week 30 van de zwangerschap herhaald. In de Nederlandse bevolking is 18 procent van de mensen c-negatief.¹⁹ Dit zou bij aanvang van het programma betekenen dat per jaar alle zwangere vrouwen (ongeveer 200 000) getest worden op de aanwezigheid van het c-antigeen en dat ongeveer 36 000 vrouwen rond week 30 van de zwangerschap een tweede screening op c-IEA ondergaan. Later zullen deze aantallen afnemen omdat onder de 200 000 zwangeren zich ook vrouwen bevinden die een tweede of volgende zwangerschap meemaken. Bij hen staat de aan- of afwezigheid van het c-antigeen dan al vast.

3.2 Oordeel van de commissie

De commissie adviseert de screening op niet-D-IEA bij zwangere vrouwen rond de twaalfde week van de zwangerschap te continueren. De commissie is van mening dat dit screeningsprogramma voldoet aan de algemeen aanvaarde criteria voor verantwoorde screeningsprogramma's.^{6,20,21} De commissie beoordeelt de gezondheidswinst die met deze screening te behalen is als belangrijk: per 100 000 gescreende zwangere vrouwen worden volgens verwachting vier tot zes gevallen van foetale sterfte of hersenbeschadiging tegengegaan. De kosten per voorkomen geval van prenatale sterfte of perinatale ziekte met blijvende gevolgen bedragen daarbij rond de 500 000 euro, een bedrag dat bij de huidige levensverwachting ruim binnen de algemeen aanvaarde grenzen valt: in Nederland wordt voor preventieve interventies vaak als uitgangspunt gehanteerd dat een

gewonnen levensjaar of een QALY maximaal 20 000 euro mag kosten. De Raad voor de Volksgezondheid en Zorg heeft voor collectief gefinancierde zorg een bovengrens van 80 000 euro per QALY voorgesteld.²²

De commissie adviseert screening alleen aan te bieden aan vrouwen die een eerdere zwangerschap hebben doorgemaakt of in het verleden een bloedtransfusie hebben ontvangen. Zij is van mening dat selectie op basis van anamnese haalbaar is, zowel wat betreft een eerdere zwangerschap als een eerder ontvangen bloedtransfusie. De commissie ziet bij deze selectie ook het niet screenen van een grote groep vrouwen als voordelig: bij hen wordt onnodige onrust voorkomen, bijvoorbeeld doordat er tijdens de screening – naar later blijkt – klinisch onbelangrijke IEA worden aangetroffen. De commissie realiseert zich dat kennis over een eerder ontvangen bloedtransfusie soms zal ontbreken. Zij merkt hierbij op dat bloedtransfusies bij jonge vrouwen relatief vaak worden gegeven in verband met een zwangerschap; in het OPZI-project was zwangerschap de aanleiding voor bloedtransfusie bij zeventig procent van de onderzochte vrouwen.⁵ De eventuele onwetendheid over een eerder ontvangen bloedtransfusie leidt in ieder geval bij deze vrouwen niet tot een – ten onrechte – uitsluiten van de screening.

De commissie is voorstander van selectief vervolgonderzoek en adviseert alleen die vrouwen te vervolgen bij wie tijdens de screening c-IEA, E-IEA of K-IEA zijn aangetoond. De commissie adviseert om bij het vervolgonderzoek de verschillende stappen als volgt uit te voeren. Zij raadt aan om bij tijdens de screening gebleken aanwezigheid van c-IEA, E-IEA of K-IEA als eerste de biologische vader van het – ongeboren – kind te typeren voor het betreffende antigeen. Is de vader homozygoot positief voor het antigeen dan is het kind drager van het antigeen en is vervolgonderzoek noodzakelijk. Is de vader negatief, dan is follow-up niet nodig. Is de vader heterozygoot, dan beveelt de commissie aan om door prenataal onderzoek op bloed van de moeder vast te stellen of het kind het betreffende antigeen draagt.^{23,24} Is het kind positief, dan vindt weer vervolgonderzoek plaats, is het kind negatief, dan is dit niet nodig. De commissie kiest voor bovengenoemde volgorde omdat na de typering van de vader vervolgonderzoek vaak niet nodig zal blijken vanwege de relatief geringe prevalentie van sommige antigenen. Typering van de vader leidt bijvoorbeeld bij K-IEA tot een afname van de zwangerschappen met mogelijk risico van naar schatting 90 procent.²⁵ Bij de prenatale screening wegens heterozygotie van de vader valt nog eens de helft af. De voorgestelde volgorde is ook logischer vanwege het grote verschil in prijs tussen typering van de vader en prenataal onderzoek op c-, E- en K-antigeen.

De commissie adviseert bij de aanwezigheid van c-IEA of E-IEA vervolgonderzoek in eerste instantie plaats te laten vinden via laboratoriumbepalingen (de antistoffiter en de ADCC-test). Als op basis van de uitslagen van deze bepalingen een toename in het risico op HZFP mag worden verondersteld adviseert de commissie vervolgonderzoek in de kliniek te laten plaatsvinden. Bij K-IEA ligt dat anders: deze antistoffen kunnen al bij zeer geringe hoeveelheden tot HZFP leiden.²⁶⁻²⁸ De commissie adviseert dan ook vervolgonderzoek bij K-IEA behalve in het laboratorium ook altijd in de kliniek te laten plaatsvinden.

De commissie adviseert verder om bij de aanwezigheid van andere (zeldzame) IEA waarbij in de wetenschappelijke literatuur het optreden van HZFP is beschreven, de biologische vader van het – ongeboren – kind te typeren voor het betreffende antigeen. Is de vader positief voor dat antigeen, dan raadt de commissie aan het onderzoek naar IEA één keer te herhalen rond week dertig van de zwangerschap. Op basis van de uitslag van dat onderzoek kan worden beslist of vervolgonderzoek alsnog noodzakelijk is geworden.

De commissie adviseert tot slot om een tweede screening op c-IEA in te voeren bij alle c-negatieve zwangere vrouwen. De onderzoekers van het OPZI-project becijferen dat deze uitbreiding van het programma tussen de 700 000 en 800 000 euro kost per 100 000 gescreende vrouwen.¹⁷ Daartegenover staat dat als met die tweede screening alle gevallen van HZFP door late vorming van c-IEA worden tegengegaan de verhouding tussen het aantal onderzochte vrouwen en het aantal gevonden gevallen van HZFP superieur is aan die van de screening rond week 12 van de zwangerschap.³

Transfusiebeleid bij vrouwen en meisjes in en voor de vruchtbare leeftijd

In 1994 adviseerde het College voor de Bloedtransfusie van het Nederlandse Rode Kruis om bij bloedtransfusies aan meisjes en vrouwen tot 45 jaar uitsluitend erythrocyten toe te dienen die compatibel zijn met betrekking tot de antigenen c, E en K.²⁹ Het College baseerde zich hierbij onder meer op het eerdere advies van de Gezondheidsraad.^{1,30} Tijdens de daaropvolgende consensusbijeenkomst over het bloedtransfusiebeleid in ziekenhuizen werd hierover geen overeenstemming bereikt, omdat onduidelijk was of de omvang van de risicoreductie in verhouding stond tot de kosten daarvan.³¹ Onderzoek bij grotere patiëntengroepen werd voor de ondersteuning van die uitbreiding noodzakelijk geacht. Uit een in 1999 gehouden enquête bleek dat 18 procent van de Nederlandse ziekenhuizen bij bloedtransfusie aan vrouwen jonger dan 45 jaar bloed gaf dat compatibel is voor de antigenen c, E en K.³² Tweeëntwintig procent van de ziekenhuizen gaf bloed dat alleen compatibel is voor het antigeen K. In 2008 zijn deze percentages toegenomen tot respectievelijk 40 en 57 procent.³³

4.1 Onderzoeksgegevens

Uit de resultaten van de screening op niet-D-IEA tijdens het OPZI-project blijkt dat een aanzienlijk deel van de HZFP wordt veroorzaakt door c-IEA, E-IEA of K-IEA (zie ook hoofdstuk 3).³ Ook uit dit onderzoek komt een in het verleden ontvangen bloedtransfusie als risicofactor naar voren.⁵

De onderzoekers van het OPZI-project voerden berekeningen uit naar de doelmatigheid van compatibele bloedtransfusie voor de antigenen c, E en K en publiceerden deze in het kader van een ZonMw-project.³⁴ De auteurs stellen vast dat het geven van compatibele bloedtransfusies doelmatig is. Initieel kost het programma geld, maar door het toenemende aandeel van vrouwen die een compatibele bloedtransfusie hebben ontvangen zal immunisatie telkens minder optreden en is er steeds minder vervolgonderzoek nodig naar niet-D-IEA. De onderzoekers becijferen dat vier jaar na het starten van het programma de besparingen gelijk zijn aan de extra kosten, acht jaar na het starten de initieel hogere kosten zijn verevend, en daarna het programma kostenbesparend is.

4.2 Oordeel van de commissie

De commissie concludeert dat het bij bloedtransfusies aan meisjes en vrouwen tot 45 jaar aanbeveling verdient erythrocyten te geven die compatibel zijn met betrekking tot de antigenen c, E en K. De commissie vindt zowel de resultaten van het OPZI-onderzoek naar immunisatie als de gemaakte berekeningen naar de doelmatigheid van introductie van compatibele bloedtransfusies overtuigend. Ook vindt de commissie het onwenselijk dat er in Nederland geen eenduidig beleid is ten aanzien van bloedtransfusie voor vrouwen en meisjes in en vóór de vruchtbare leeftijd.

De commissie merkt op dat de kosten van invoer van compatibele bloedtransfusies nog iets zullen dalen als besloten wordt tot het standaard testen van zwangere vrouwen op de aanwezigheid van het c-antigeen (zie 3.1). In die situatie is immers bij het geven van een bloedtransfusie, waarvoor bij vrouwen onder de 45 jaar oud een bevalling de meest voorkomende aanleiding is, de kennis over het c-antigeen vaak al voorhanden.

De commissie realiseert zich dat het effectueren van bovenstaande aanbeveling voor sommige partijen weliswaar tot een vermindering van de uitgaven leidt, maar voor andere tot een vermeerdering. Omdat het netto resultaat een kostenbesparing inhoudt, adviseert de commissie voor dit probleem een oplossing te vinden.

Antenatale profylaxe

Nadat gebleken was dat postnatale profylaxe niet leidde tot het totaal verdwijnen van HZFP als gevolg van D-IEA is het programma uitgebreid met antenatale profylaxe. Hierbij worden de anti-D-immunoglobulinen (anti-D-Ig) al tijdens de zwangerschap toegediend. Doordat anti-D-Ig na toediening langzaam uiteenvalen daalt de concentratie in het bloed. Om een te ver gaande daling tegen te gaan (er is berekend dat de effectiviteit van de therapie verdwijnt onder de 100 internationale eenheden [IE] per milliliter erythrocyten³⁵) worden anti-D-Ig in de meeste landen óf eenmalig in een hoge óf twee keer in een (vaak) lagere dosis gegeven. Zo geeft men in de Verenigde Staten één dosis van 1500 IE tijdens de 28^e week van de zwangerschap en in het Verenigd Koninkrijk twee doses van 500 tot 1650 IE elk tijdens de 28^e en 34^e week.³⁶ Bij de introductie van de antenatale profylaxe bestond er zorg over een mogelijk transport van de anti-D-Ig via de placenta naar de erythrocyten van het kind en de mogelijke effecten daarvan. Bij hogere doseringen zijn anti-D-Ig inderdaad aantoonbaar bij een minderheid van de pasgeborenen (de schattingen lopen uiteen van vijf tot vijftien procent), maar er zijn geen aanwijzingen dat de antenatale profylaxe leidt tot hemolyse of anemie.³⁷⁻³⁹

In Nederland wordt één dosis van 1000 IE anti-D-Ig toegediend. In het vorige advies over dit onderwerp pleitte de Gezondheidsraad voor deze dosis om het programma voor antenatale profylaxe zoveel mogelijk aan te laten sluiten op het al bestaande programma voor postnatale profylaxe.¹ Om de anti-D-Ig concentratie bij deze relatief lage dosis rond de geboorte nog hoog genoeg te laten zijn,

vindt toediening plaats tijdens de 30^e week van de zwangerschap. Wegens de toen beperkte hoeveelheid anti-D-Ig adviseerde de Gezondheidsraad de profylaxe te beperken tot zwangeren zonder levende kinderen.¹ In april 2008 heeft het ministerie van VWS aangegeven dat wegens een voldoende voorraad anti-D-Ig deze beperking kan komen te vervallen.⁴⁰

5.1 Onderzoeksgegevens

Uit buitenlands onderzoek zijn al langer gegevens over de antenatale profylaxe beschikbaar. Gegevens over de Nederlandse aanpak zijn zeer recent, in het kader van het OPZI-project, gepubliceerd.⁴

5.1.1 Internationale gegevens

De internationale wetenschappelijke literatuur over de antenatale profylaxe stamt grotendeels uit de jaren tachtig en negentig van de vorige eeuw. Het Engelse *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) liet in 2002 een meta-analyse van deze literatuur uitvoeren naar de klinische effectiviteit en de kosteneffectiviteit van de antenatale profylaxe.⁴¹ Uit die analyse bleek dat zowel een eenmalige toediening van 1500 IE anti-D-Ig tijdens week 28 van de zwangerschap als een tweevoudige toediening van 500 IE anti-D-Ig tijdens de weken 28 en 34 de vorming van D-IEA tegengaat. In een recente update van deze analyse concludeert NICE dat de conclusies van die eerdere meta-analyse nog steeds geldig zijn.⁴² NICE adviseert op basis van zowel de klinische effectiviteit als de kosteneffectiviteit antenatale profylaxe aan te bieden aan alle D-negatieve zwangeren.⁴²

5.1.2 Nederlands onderzoek

In augustus 2008 is er een publicatie verschenen over de resultaten van Nederlands onderzoek naar antenatale profylaxe.⁴ Om het effect van de antenatale profylaxe te bepalen is gekozen voor observationeel, retrospectief onderzoek waarin een groep vrouwen die een combinatie van antenatale en postnatale profylaxe ontving werd vergeleken met een historische controlegroep, met daarin vrouwen die alleen postnatale profylaxe ontvingen. De primaire uitkomstmaten in het onderzoek waren het optreden van zwangerschapsimmunisatie tegen het rhesus-D-antigeen in de twaalfde week én het optreden van HZFP, beide tijdens de zwangerschap volgend op de zwangerschap waarin wel of niet antenatale profylaxe is toegediend.

De prevalentie van nieuwe immunisaties tegen het rhesus-D-antigeen, geme- ten in week twaalf van de opvolgende zwangerschap, was bij vrouwen die ante- natale profylaxe ontvingen minder dan de helft van de prevalentie bij vrouwen die geen antenatale profylaxe ontvingen (respectievelijk 310 per 100 000 en 671 per 100 000 [relatief risico 0,46; 95% betrouwbaarheidsinterval 0,09 - 0,84]).⁴ De prevalentie van HZFP was bij de groep die antenatale profylaxe ontving ook minder dan de helft van de prevalentie bij de controlegroep, maar het verschil was niet statistisch significant (met antenatale profylaxe 104 per 100 000, zonder antenatale profylaxe 231 per 100 000 [relatief risico 0,45; 95% betrouwbaar- heidsinterval 0 - 1,08]).

Bij de berekening van de kosten van de antenatale profylaxe kwam men uit op 16 784 euro per voorkomen zwangerschap met rhesus-D-immunisatie en op 23 977 euro per voorkomen zwangerschap met werkelijk risico op HZFP door die immunisatie.²

5.2 Oordeel van de commissie

Op basis van de door haar bestudeerde internationale en Nederlandse gegevens concludeert de commissie dat de antenatale profylaxe effectief is in het tegen- gaan van zwangerschapsimmunisatie tegen het rhesus-D-antigeen. In het Neder- landse onderzoek was het percentage vrouwen bij wie HZFP optrad lager in de groep die antenatale profylaxe ontving dan in de controlegroep, maar het verschil tussen beide groepen was niet statistisch significant. Mogelijk zorgt de ook aan deze vrouwen gegeven postnatale profylaxe voor een vertekening van de onder- zoekresultaten. Ook het Engelse NICE geeft in zijn rapport aan geen onder- scheid te kunnen maken tussen de klinische gevolgen van de antenatale en postnatale profylaxe.⁴²

De (Nederlandse) commissie ziet zich voor een dilemma geplaatst. In 1992 heeft de Gezondheidsraad op basis van de toen bekende gegevens geadviseerd de antenatale profylaxe in te voeren om immunisatie verder terug te dringen.¹ De resultaten van het OPZI-project laten zien dat de invoering wat betreft de immu- nisatie heeft voldaan aan de verwachtingen. In het tot nu toe gepubliceerde onderzoek is het effect op HZFP minder uitgesproken, al zorgt antenale profy- laxe wel voor een in de ogen van de commissie klinisch relevante daling in het optreden van HZFP. De commissie zou graag harder bewijs hebben voor het tegengaan van HZFP door antenatale profylaxe, maar de kans dat dergelijke onderzoeksgegevens, bij voorkeur gebaseerd op gerandomiseerd onderzoek, beschikbaar komen is vrijwel afwezig. De commissie adviseert dan ook op basis van de huidige gegevens de antenatale profylaxe te handhaven.

Met prenatale D-typing is het wellicht mogelijk de antenatale profylaxe toe te spitsen op alleen die vrouwen die daar daadwerkelijk baat bij hebben. De commissie komt in het volgende hoofdstuk op dat onderwerp terug.

5.3 Immunisatie ondanks antenatale profylaxe

Ook met antenatale profylaxe zal immunisatie tegen het rhesus-D-antigeen niet totaal verdwijnen. Oorzaken daarvoor zijn bijvoorbeeld het optreden van een te grote foetomaternale transfusie vroeg in de zwangerschap, factoren die ervoor zorgen dat de concentratie anti-D-Ig te ver daalt (de kans hierop neemt bijvoorbeeld toe bij een zwangerschap met een duur van meer dan veertig weken) of een niet spontane bevalling.^{43,44} De onderzoekers van het OPZI-project concluderen dat deze immunisaties in ieder geval voor een deel te voorkomen zouden zijn door een betere hantering van de bestaande richtlijnen of door een extra gift van anti-D-Ig.⁴³

De commissie kan zich vinden in de aanbeveling strakker de hand te houden aan de bestaande richtlijnen, maar vindt dat er voor de aanbeveling voor een routinematige extra gift anti-D-Ig onvoldoende gegevens zijn.

Prenatale D-typering

In de huidige opzet van het programma voor antenatale profylaxe ontvangen alle D-negatieve zwangere vrouwen deze vorm van profylaxe, terwijl alleen D-negatieve vrouwen die zwanger zijn van een D-positief kind daar baat bij hebben. Vrouwen die zwanger zijn van een D-negatief kind vormen immers door het ontbreken van het rhesus-D-antigeen op de erythrocyten van het kind geen D-IEA. In Nederland gaat het daarbij om veertig procent van de zwangere D-negatieve vrouwen, per jaar ongeveer 16 000.⁴⁵

Met de ontdekking dat erfelijk materiaal van het ongeboren kind aantoonbaar is in het bloed van de moeder is het mogelijk geworden de rhesus-D-status van het kind al voor de geboorte vast te stellen (de zogeheten prenatale D-typering) en daarmee de antenatale profylaxe te beperken tot alleen D-negatieve vrouwen die zwanger zijn van een D-positief kind.^{46,47} Als de hierbij gebruikte *polymerase chain reaction* (PCR-) techniek routinematig kan worden toegepast heeft dit een dubbel voordeel. In de eerste plaats wordt tegengegaan dat vrouwen een bloedproduct krijgen toegediend terwijl ze dat niet nodig hebben. Een tweede, daar uit volgend, voordeel is dat anti-D-Ig niet onnodig wordt gebruikt. Er is nu weliswaar voldoende anti-D-Ig voor toediening aan alle D-negatieve zwangeren, maar het is niet duidelijk of dat ook in de toekomst zo zal zijn.

Inmiddels zijn over de prenatale D-typering onderzoeksgegevens beschikbaar uit zowel binnen- als buitenland.

6.1 Onderzoeksgegevens

6.1.1 Internationaal onderzoek

Zeer recent zijn drie publicaties verschenen over prospectief onderzoek in het buitenland naar de prenatale D-typering.⁴⁸⁻⁵⁰ De rhesus-D-status van het kind werd bepaald via PCR-technieken op het bloed van de moeder en vergeleken met de serologische bepaling van de rhesus-D-status op navelstrengbloed (de tot nu toe gebruikte methode). In het eerste onderzoek, bij 563 zwangere vrouwen, kwamen de uitslagen van beide tests volledig overeen.⁴⁸ In het tweede onderzoek, bij 1997 vrouwen, was dat het geval in 95,7 procent van de tests⁴⁹, in het derde – bij 1022 vrouwen – bij 98,8 procent.⁵⁰

Bij de discrepantie in de uitslagen is vooral de combinatie van een negatieve PCR-test en een positieve serologische test van klinisch belang: dan zou antenatale profylaxe immers ten onrechte niet worden gegeven. In het tweede onderzoek was dit bij drie vrouwen (0,2 procent) het geval, in het derde onderzoek bij één (0,1 procent). De onderzoekers stellen dat aan deze discrepanties logistieke problemen bij de monsterverwerking ten grondslag liggen, die relatief simpel zijn te verhelpen. De commissie onderschrijft dat de PCR-technieken robuust zijn en een betrouwbare basis vormen voor selectieve antenatale profylaxe op grond van prenatale D-typering.

6.1.2 Nederlands onderzoek

Ook in Nederland is prospectief onderzoek gedaan naar optimalisatie van de antenatale profylaxe met behulp van prenatale D-typering.⁵¹ De resultaten van dit onderzoek zijn beschreven in een rapport dat verscheen in het kader van het ZonMw-programma Doelmatigheidsonderzoek.⁴⁵ In de 27^e week van de zwangerschap werd bij de moeder bloed afgenomen en werd de rhesus-D-status van het kind bepaald. De resultaten van de prenatale D-typering en de nu als standaard geldende serologische typering op navelstrengbloed kwamen overeen in 99,4 procent van de 1257 onderzochte bloedmonsters. In drie gevallen was de uitslag van de serologische test positief en van de DNA-techniek negatief. De auteurs laten echter zien dat de PCR-techniek betrouwbaarder is dan de serologische typering.⁴⁵

De onderzoekers berekenden dat toediening van antenatale profylaxe op basis van prenatale D-typering zou leiden tot één extra zwangerschap met risico op HZFP op tussen de 190 000 en 480 000 zwangerschappen. Tegelijkertijd

wordt het onnodig toedienen van antenatale profylaxe aan tussen de 24 000 en 60 000 vrouwen voorkomen.

De Nederlandse onderzoekers hebben ook berekeningen uitgevoerd aan de kosteneffectiviteit van de antenatale profylaxe. Later werd duidelijk dat de in Nederland ontwikkelde PCR-techniek voor prenatale D-typering valt onder een in buitenlandse handen liggend patent. Momenteel is niet duidelijk in hoeverre de kosten van de techniek hierdoor zullen toenemen en wat daarvan vervolgens de invloed zal zijn op de kosteneffectiviteit. De commissie geeft in de volgende alinea de originele berekeningen van de onderzoekers weer.

Prenatale D-typering zou bij de – inmiddels verlaten (zie hoofdstuk 4) – beperkte toepassing van antenatale profylaxe voor alleen D-negatieve zwangere vrouwen zonder levende kinderen al hebben geleid tot een kostenbesparing.⁴⁵ Ook bij de nu gehanteerde toepassing van antenatale profylaxe op grotere schaal (naar schatting 34 000 vrouwen) zorgt introductie van de prenatale D-typering voor een daling in de kosten.

6.2 Oordeel van de commissie

De commissie concludeert dat met behulp van prenatale D-typering de antenatale profylaxe is te verfijnen tot alleen die vrouwen waarbij gezondheidswinst geboekt kan worden, namelijk D-negatieve vrouwen die zwanger zijn van een D-positief kind. De commissie ziet hieraan twee voordelen: D-negatieve vrouwen die zwanger zijn van een D-negatief kind worden niet onnodig blootgesteld aan een bloedproduct en er wordt minder anti-D-Ig gebruikt. De commissie adviseert dan ook de prenatale D-typering aan het programma toe te voegen.

De invoering van de prenatale D-typering kan leiden tot het gebruik van anti-D-Ig alleen afkomstig van onbetaalde (Nederlandse) donors. De commissie is daar voorstander van. Hoewel zij geen aanleiding heeft vraagtekens te zetten bij de geschiktheid van het nu gebruikte product van betaalde donors geeft de commissie in principe daar niet de voorkeur aan wegens de hogere infectiegraad onder betaalde donors.^{52,53} Het gaat de commissie hierbij vooral om – nu nog onbekende – infectieuze agentia waarvan zij verwacht dat die zich eerder bij betaalde donors zullen openbaren. In een eerder advies, over tetanusimmunoglobuline, heeft de Gezondheidsraad ook de voorkeur gegeven aan materiaal afkomstig van onbetaalde (Nederlandse) donors.⁵⁴

In drie van de vier tot nu toe gepubliceerde onderzoeken naar de prenatale D-typering is er melding gemaakt van discrepantie in de testuitslagen, waarbij de prenatale D-typering wees op een D-negatief kind terwijl bij de postnatale D-

typering het kind positief bleek te zijn.^{45,49,50} Aan deze discrepanties lagen logistieke problemen bij de uitvoering van de screening ten grondslag. Het gevolg hiervan is dat HZFP kan optreden, niet alleen bij het nu geboren kind maar ook tijdens een volgende zwangerschap of na de geboorte van een volgend kind. De commissie bepleit daarom, als wordt besloten tot invoering van de prenatale D-typering, deze invoering vergezeld te doen gaan van verder onderzoek naar de logistieke betrouwbaarheid. Dat kan naar mening van de commissie het beste door het – voor een afgesproken onderzoeksperiode – handhaven van de postnatale D-typering bij zwangerschappen van D-negatieve vrouwen waarbij de uitslag van de prenatale D-typering wijst op een D-negatief kind. Blijkt uit dit onderzoek dat de prenatale D-typering ook logistiek gezien betrouwbaar is, dan kan de postnatale D-typering worden geschrapt.

Literatuur

- 1 Gezondheidsraad: Commissie Preventie Zwangerschapsimmunisatie. Preventie van zwangerschapsimmunisatie. Den Haag: Gezondheidsraad; 1992: publicatie nr. 1992/08.
 - 2 Birnie E, Bonsel GJ, Haas de M, Koelewijn JM, Schoot van der CE, Vrijkotte TGM. Opsporing en preventie zwangerschapsimmunisatie Evaluatie van de IEA-screening Evaluatie van de antenatale anti-D-profylaxe. Amsterdam: Sanquin Bloedvoorziening / Afd. Sociale Geneeskunde, AMC; 2006.
 - 3 Koelewijn JM, Vrijkotte TG, van der Schoot CE, Bonsel GJ, de Haas M. Effect of screening for red cell antibodies, other than anti-D, to detect hemolytic disease of the fetus and newborn: a population study in the Netherlands. *Transfusion* 2008; 48(5): 941-952.
 - 4 Koelewijn JM, de Haas M, Vrijkotte TG, Bonsel GJ, van der Schoot CE. One single dose of 200 microg of antenatal RhIG halves the risk of anti-D immunization and hemolytic disease of the fetus and newborn in the next pregnancy. *Transfusion* 2008; 48(8): 1721-1729.
 - 5 Koelewijn JM, Vrijkotte TGM, Haas de M, Schoot van der CE, Bonsel GJ. Risk factors for the presence of non-Rhesus D red blood cell antibodies in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 2009; in press
 - 6 Koelewijn J. Detection and prevention of pregnancy immunization: the OPZI study [Proefschrift]. Universiteit van Amsterdam; 2009.
 - 7 Kumpel BM. On the immunologic basis of Rh immune globulin (anti-D) prophylaxis. *Transfusion* 2006; 46(9): 1652-1656.
 - 8 Ouwehand WH. The activity of IgG1 and IgG3 antibodies in immune-mediated destruction of red cells [Proefschrift]. Universiteit van Amsterdam; 1984.
-

- 9 Hadley AG, Kumpel BM, Leader KA, Poole GD, Fraser ID. Correlation of serological, quantitative and cell-mediated functional assays of maternal alloantibodies with the severity of haemolytic disease of the newborn. *Br J Haematol* 1991; 77(2): 221-228.
- 10 Garner SF, Gorick BD, Lai WY, Brown D, Taverner J, Hughes-Jones NC e.a. Prediction of the severity of haemolytic disease of the newborn. Quantitative IgG anti-D subclass determinations explain the correlation with functional assay results. *Vox Sang* 1995; 68(3): 169-176.
- 11 Oepkes D, van Kamp IL, Simon MJ, Mesman J, Overbeeke MA, Kanhai HH. Clinical value of an antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity assay in the management of Rh D alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184(5): 1015-1020.
- 12 Filbey D, Hanson U, Wesstrom G. The prevalence of red cell antibodies in pregnancy correlated to the outcome of the newborn: a 12 year study in central Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74(9): 687-692.
- 13 Gottvall T, Selbing A, Hilden JO. Evaluation of a new Swedish protocol for alloimmunization screening during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993; 72(6): 434-438.
- 14 Heddle NM, Klama L, Frassetto R, O'Hoski P, Leaman B. A retrospective study to determine the risk of red cell alloimmunization and transfusion during pregnancy. *Transfusion* 1993; 33(3): 217-220.
- 15 Heringa MP. Computer-ondersteunde screening in de prenatale zorg [Proefschrift]. Rijks Universiteit Groningen; 1998.
- 16 van Aken WG, Christiaens GC. Preventie, diagnostiek en behandeling van bloedgroepimmunisatie tijdens de zwangerschap. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999; 143(50): 2507-2510.
- 17 Koelewijn JM, Vrijkotte TGM, de Haas M, van der Schoot C E, and Bonsel GJ. Economic analysis of the screening programme for red blood cell antibodies, other than RhD, in pregnancy. Hoofdstuk 6 uit: Detection and prevention of pregnancy immunization: the OPZI study [Proefschrift]. Universiteit van Amsterdam; 2009.
- 18 Moise KJ. Fetal anemia due to non-Rhesus-D red-cell alloimmunization. *Semin Fetal Neonatal Med* 2008; 13(4): 207-214.
- 19 Reid ME, Lomas-Francis C. *The Blood Group Antigen Facts Book*. San Diego, Verenigde Staten: Academic Press; 2004.
- 20 Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: World Health Organization; 1968.
- 21 Gezondheidsraad. Screening: tussen hoop en hype. Den Haag: Gezondheidsraad; 2008: publicatie nr. 2008/05.
- 22 Raad voor de Volksgezondheid en Zorg. Zinnige en duurzame zorg. Den Haag: Raad voor de Volksgezondheid en Zorg; 2006: Advies nr. 06/06.
- 23 van der Schoot CE, Tax GH, Rijnders RJ, de Haas M, Christiaens GC. Prenatal typing of Rh and Kell blood group system antigens: the edge of a watershed. *Transfus Med Rev* 2003; 17(1): 31-44.
- 24 Finning K, Martin P, Summers J, Daniels G. Fetal genotyping for the K (Kell) and Rh C, c, and E blood groups on cell-free fetal DNA in maternal plasma. *Transfusion* 2007; 47(11): 2126-2133.
-

- 25 Other red cell antibodies. In: Blood transfusion in clinical medicine. Oxford: Blackwell Science Ltd; 1997: 186-212.
- 26 Grant SR, Kilby MD, Meer L, Weaver JB, Gabra GS, Whittle MJ. The outcome of pregnancy in Kell alloimmunisation. *BJOG* 2000; 107(4): 481-485.
- 27 van Wamelen DJ, Klumper FJ, de Haas M, Meerman RH, van Kamp I, Oepkes D. Obstetric history and antibody titer in estimating severity of Kell alloimmunization in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007; 109(5): 1093-1098.
- 28 Kamphuis MM, Lindenburg I, van Kamp I, Meerman RH, Kanhai HH, Oepkes D. Implementation of routine screening for Kell antibodies: does it improve perinatal survival? *Transfusion* 2008; 48(5): 953-957.
- 29 College voor de Bloedtransfusie van het Nederlandse Rode Kruis. Aanbeveling Preventie van immunisatie door c, E en K. Amsterdam: College voor de Bloedtransfusie van het Nederlandse Rode Kruis; 1994.
- 30 Overbeeke MA, Dudok de Wit C. Preventie van de immunisatie tegen erythrocytenantigenen c, E en K veroorzaakt door de bloedtransfusie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1994; 138: 1116-1118.
- 31 van Aken WG, Dinkelaar RB, Gorgels JP, Knape JT, van Everdingen JJ. Tweede herziening consensus bloedtransfusie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998; 142(6): 298-300.
- 32 Berendes PVGW, Dinkelaar RB. Enquete: cEK-beleid in Nederlandse ziekenhuizen. *Ned Tijdschr Klin Chem* 2000; 25: 255-258.
- 33 Dinkelaar RB, Albert Schweitzer ziekenhuis Dordrecht. Persoonlijke mededeling. 2008.
- 34 van der Schoot CE, Briët E, Bonsel GJ, Koelwijn JM. Cost-effectiveness of selecting compatible donor blood in Rhc- and RhE negative females during and before reproductive age to prevent hemolytic disease of the newborn (HDN). *ZonMw*; 2008: 94504608.
- 35 Pollack W, Ascari WQ, Crispen JF, O'Connor RR, Ho TY. Studies on Rh prophylaxis. II. Rh immune prophylaxis after transfusion with Rh-positive blood. *Transfusion* 1971; 11(6): 340-344.
- 36 Strengers PFW. Anti-Rhesus-D-immunoglobuline: heden en toekomst. In: Strengers PFW, Kanhai HHH, Overbeeke MAM, editors. 30 jaar rhesus-D-immunoprofylaxe in Nederland. Houten/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum; 1999: 22-29.
- 37 Urbaniak S. The scientific basis for anrenatal prophylaxis. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 11-18.
- 38 Haas de M, Schoot van der CE, Overbeeke MA. Vam postnatale naar antenatale rhesus-D-immunoprofylaxe. In: Strengers PFW, Kanhai HHH, Overbeeke MAM, editors. 30 jaar rhesus-D-immunoprofylaxe in Nederland. Houten/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum; 1999: 30-43.
- 39 Cortey A, Brossard Y. Prévention de l'allo-immunisation Rhésus-D foeto-maternelle. Effets indésirables et information des patientes. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2006; 35(1 Suppl): 1S112-1S118.
- 40 Ruwaard D. Opsporing en preventie zwangerschapsimmunisatie. Brief van de directeur van de directie Publieke Gezondheid van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. 2008.
-

- 41 Chilcott J, Lloyd Jones M, Wight J, Forman K, Wray J, Beverley C. A review of the clinical effectiveness and cost effectiveness of routine anti-D prophylaxis for pregnant women who are Rhesus (RhD) negative. Sheffield: ScHARR Rapid Reviews Group; 2002.
- 42 National Institute for Clinical Excellence. Routine antenatal anti-D prophylaxis for women who are rhesus D negative. Review of NICE technology appraisal guidance 41. Londen, Engeland: National Institute for Clinical Excellence; 2008: NICE technology appraisal guidance 156.
- 43 Koelewijn JM, de Haas M, Vrijkkotte TGM, van der Schoot CE, and Bonsel GJ. Risk factors for RhD immunization despite ante- and postnatal anti-D prophylaxis. Hoofdstuk 8 uit: Detection and prevention of pregnancy immunization: the OPZI study [Proefschrift]. Universiteit van Amsterdam; 2009.
- 44 Jones ML, Wray J, Wight J, Chilcott J, Forman K, Tappenden P e.a. A review of the clinical effectiveness of routine antenatal anti-D prophylaxis for rhesus-negative women who are pregnant. *BJOG* 2004; 111(9): 892-902.
- 45 van der Schoot CE, Bleker OP, Bonsel GJ, Christiaens GC, Kanhai HH. Prenatal fetal RhD bloodgroup typing to enhance efficiency of antenatal anti-D-immunoprophylaxis in RhD negative pregnant women. *ZonMw*; 2005: 945-01-010.
- 46 Lo YM, Hjelm NM, Fidler C, Sargent IL, Murphy MF, Chamberlain PF e.a. Prenatal diagnosis of fetal RhD status by molecular analysis of maternal plasma. *N Engl J Med* 1998; 339(24): 1734-1738.
- 47 van der Schoot CE, Soussan AA, Koelewijn J, Bonsel G, Paget-Christiaens LG, de Haas M. Non-invasive antenatal RHD typing. *Transfus Clin Biol* 2006; 13(1-2): 53-57.
- 48 Minon JM, Gerard C, Senterre JM, Schaaps JP, Foidart JM. Routine fetal RHD genotyping with maternal plasma: a four-year experience in Belgium. *Transfusion* 2008; 48(2): 373-381.
- 49 Finning K, Martin P, Summers J, Massey E, Poole G, Daniels G. Effect of high throughput RHD typing of fetal DNA in maternal plasma on use of anti-RhD immunoglobulin in RhD negative pregnant women: prospective feasibility study. *BMJ* 2008; 336(7648): 816-818.
- 50 Müller SP, Bartels I, Stein W, Emons G, Gutensohn K, Köhler M e.a. The determination of the fetal RhD status from maternal plasma for decision making on Rh prophylaxis is feasible. *Transfusion* 2008; 48(11): 2292-2301.
- 51 Grootkerk-Tax MG, Soussan AA, de Haas M, Maaskant-van Wijk PA, van der Schoot CE. Evaluation of prenatal RHD typing strategies on cell-free fetal DNA from maternal plasma. *Transfusion* 2006; 46(12): 2142-2148.
- 52 van der Poel CL, Seifried E, Schaasberg WP. Paying for blood donations: still a risk? *Vox Sang* 2002; 83(4): 285-293.
- 53 van der Poel CL. Remuneration of blood donors: new proof of the pudding? *Vox Sang* 2008; 94(3): 169-170.
- 54 Gezondheidsraad. Tetanusimmunoglobuline. Rijswijk: Gezondheidsraad; 1998: publicatie nr. 1998/14.
-

A De adviesaanvraag

B De commissie

Bijlagen

De adviesaanvraag

In 2000 heeft het ministerie van VWS u verzocht om een advies inzake preventie van zwangerschapsimmunisatie* (bijlage 1).

U heeft kenbaar gemaakt dit advies nog niet te hebben kunnen formuleren. Er is, zo blijkt ook uit een recente aanbeveling van het RIVM, nog steeds behoefte aan dit advies. Graag zou ik het advies dit jaar van u ontvangen. Echter in de tussenliggende periode heeft zich een aantal ontwikkelingen voorgedaan, waardoor ik mijn adviesvraag uit 2000 wil herformuleren.

Belangrijke factor hierin is de oplevering van de zogenaamde Opzi-studie** die belangrijke informatie heeft opgeleverd over kosteneffectiviteit van de screening op IEA en van de antenatale toediening van anti-D-immunoglobuline. De uitkomsten van de studie bieden nieuwe inzichten die van belang zijn voor preventie van zwangerschapsimmunisatie.

Sinds 1 januari 2006 is het RIVM/Centrum voor bevolkingsonderzoek verantwoordelijk voor onder andere dit nationale screeningsprogramma dat een nieuwe naam heeft gekregen: prenatale screening op infectieziekten en erythrocytenimmunisatie (PSIE).

Onderstaand treft u de door mij opnieuw geformuleerde adviesvraag aan. Ik ontvang uw advies graag uiterlijk 30 september a.s., conform de afspraken die daarover zijn gemaakt tussen uw Algemeen Secretaris en de directeur Publieke Gezondheid van VWS op 6 februari jl.

* GZB/GZ 2.064.112, 04 mei 2000, Zwangerschapsimmunisatie.

** Opsporing en preventie Zwangerschapsimmunisatie, Evaluatie van de IEA-screening. Evaluatie van de antenatale anti-D-profylaxe, Sanquin - Opzi - AMC.

Adviesvragen

- 1 Beoordeel op basis van de Opzi-studie en andere rapporten en (inter)nationale literatuur of de irregulaire erythrocytenantistoffen (IEA) screening en antenatale anti-D-profylaxe in de huidige vorm kunnen blijven bestaan of dat deze dienen te worden aangepast;
- 2 Beoordeel de mogelijkheid om het PSIE programma uit te breiden met non-invasieve prenatale Rhesus D-typing;
- 3 Beoordeel de mogelijkheden van primaire preventie door aanpassing van het transfusiebeleid bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd;
- 4 Beoordeel tevens of er andere relevante ontwikkelingen zijn die bij de advisering kunnen worden betrokken.

Geef bij uw advies graag aandacht aan kostenaspecten en aspecten van kosteneffectiviteit.

Tot slot geef ik u in overweging vertegenwoordigers van het RIVM/Centrum voor Bevolkingsonderzoek en van de directie Publieke Gezondheid van mijn ministerie als ambtelijk adviseur bij uw adviesvoorbereiding te betrekken.

Ik zend een kopie van deze brief ter informatie aan het RIVM.

De Minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport,
Namens deze,
de Directeur-Generaal van de Volksgezondheid,
ir. J.I.M. de Goeij

Bijlage 1

Geachte heer Sixma,

In het veld en bij mij leven enkele vragen over het huidige programma voor preventie van zwangerschapsimmunisatie. Ik verzoek u mij nader te informeren over met name de screening op andere irregulaire antistoffen dan anti-RhD, en over aspecten van de antenatale anti-RhD-immunoprofylaxe.

Toelichting.

Inleiding.

In 1992 heeft de Gezondheidsraad mij geadviseerd over preventie van zwangerschapsimmunisatie.

Uw aanbevelingen destijds betroffen in grote lijnen

- handhaving bestaande anti-D-profylaxe, maar herziening van de registratie daarvan en de wijze van verstrekking van de ampul anti-RhD-Ig,
- immunisatie van D-negatieve vrouwen tijdens de zwangerschap van het eerste kind (antenatale anti-D-profylaxe),
- onderzoek van iedere zwangere in 3^e maand naar irregulaire antistoffen + landelijke registratie.

Deze aanbevelingen zijn door mij in beginsel overgenomen, en ik heb de Ziekenfondsraad (nu College voor zorgverzekeringen) gevraagd zorg te dragen voor de uitvoering van de aanbevelingen. U bent hierover geïnformeerd.

Huidige situatie.

Met mijn instemming zijn per 1 juli 1998 de bovengenoemde aanbevelingen geëffectueerd. Per deze datum is van kracht geworden een subsidieregeling van de Ziekenfondsraad (Zfr), met als titel Besluit Subsidiëring nationaal programma pre- en postnatale preventie bij zwangeren en pasgeborenen. Tevens hebben de Zfr en de Inspectie voor de Gezondheidszorg gezamenlijk een bulletin opgesteld in verband met de wijzigingen die per 1 juli 1998 waren aangebracht in de pre- en postnatale preventieprogramma's. Ook is door de Zfr voor informatie aan de doelgroep van de screeningsprogramma's een voorlichtingsbrochure gemaakt. Bovengenoemde stukken zijn breed verspreid.

Aan de invoering van uw oorspronkelijke aanbevelingen in juli 1998 is gekoppeld een proces- en een effectevaluatie. De procesevaluatie is reeds gestart en wordt uitgevoerd door TNO-PG. Over de opzet van de effectevaluatie (inclusief kosten-effectiviteitsanalyse) wordt nog overlegd door betrokkenen. Op korte termijn verwacht ik dat het CVZ een opdracht zal gaan verlenen voor de uitvoering van deze effectevaluatie.

Discussiepunten.

- **Andere antistoffen;**
 - In het veld zijn er twijfels over het “evidence-based”-zijn van de huidige screening op andere antistoffen dan anti-RhD. In de praktijk wordt deze screening in verschillende ziekenhuizen reeds jaren uitgevoerd.
 - Gezien de verschillende antistoffen die mogelijk zijn, zijn vragen gerezen over de klinische relevantie van de verschillende antistofspecificiteiten.
 - Het huidige tijdstip van screenen in de zwangerschapsperiode wordt niet optimaal geacht.

- **Antenatale anti-RhD-immunoprofylaxe;**
 - In discussie is de dosering van het anti-RhD-Ig en het moment van de toediening. Door het College voor zorgverzekeringen is bericht dat momenteel geen sprake meer is van schaarste van het anti-RhD-Ig. Gevraagd wordt de oorspronkelijke beperking tot het aanbieden van deze profylaxe aan vrouwen die nog geen kinderen hebben, op te heffen.

Adviesvragen.

- 1 Kunt u een wetenschappelijke onderbouwing geven voor de screening op irregulaire antistoffen, het belang van de verschillende antistoffen, en op welk tijdstip of tijdstippen er dienen te worden gehanteerd voor een optimale screening? Indien nu geen sluitende wetenschappelijke onderbouwing mogelijk is, op welke manier zou dit dan kunnen worden verkregen waarbij ik alsdan ervan uitga dat afstemming plaatsvindt met de reeds in gang gezette evaluatie-onderzoeken op dit terrein.
- 2 Wat is in het kader van de antenatale profylaxe de meest adequate dosering voor de diverse indicaties van het anti-RhD-Ig, en het optimale tijdstip van toediening?
- 3 Is het gewenst bij de antenatale profylaxe de oorspronkelijke beperking tot zwangeren die nog geen levend kind hebben, op te heffen? Is een onderbouwing te geven in de zin van doelmatigheid en van gezondheidswinst? Welke additionele kosten zijn hiermee gemoeid?

Ik nodig u uit mij hierover nader te adviseren.

Tot slot verzoek ik u vriendelijk de heer dr.G.R. Westerhof van de Directie Genees- en Hulpmiddelenvoorziening van VWS als adviseur bij uw advieswerkzaamheden te betrekken.

Hoogachtend,
de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport,

dr. E. Borst-Eilers

De commissie

-
- prof. dr. J. van der Noordaa, *voorzitter*
emeritus hoogleraar virologie, Almere
 - drs. F. Abbink, *adviseur*
Centrum voor Bevolkingsonderzoek, RIVM, Bilthoven
 - prof. dr. A. Brand
hoogleraar transfusiegeneskunde, Leids Universitair Medisch Centrum
 - drs. C.A.M. Hazenberg
Bijzonder Instituut voor Bloedgroepenonderzoek, Universitair Medisch Centrum Groningen
 - dr. M.P. Heringa
gynaecoloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht
 - prof. dr. H.H.H. Kanhai
emeritus hoogleraar verloskunde, Leiden
 - drs. M.A.M. Overbeeke
Stichting Sanquin Bloedvoorziening, Amsterdam
 - prof. dr. D.J. van Rhenen
hoogleraar transfusiegeneskunde, Erasmus Medisch Centrum Rotterdam
 - prof. dr. E.W. Steyerberg
hoogleraar medische besliskunde, Erasmus Medisch Centrum Rotterdam
 - prof. dr. T.J.M. de Witte
hoogleraar hematologie, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen
-

- dr. K. Groeneveld, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag

De Gezondheidsraad en belangen

Leden van Gezondheidsraadcommissies – waaronder sinds 1 februari 2008 ook de leden van de RGO – worden benoemd op persoonlijke titel, wegens hun bijzondere expertise inzake de te behandelen adviesvraag. Zij kunnen echter, dikwijls juist vanwege die expertise, ook belangen hebben. Dat behoeft op zich geen bezwaar te zijn voor het lidmaatschap van een Gezondheidsraadcommissie.

Openheid over mogelijke belangenconflicten is echter belangrijk, zowel naar de voorzitter en de overige leden van de commissie, als naar de voorzitter van de Gezondheidsraad. Bij de uitnodiging om tot de commissie toe te treden wordt daarom aan commissieleden gevraagd door middel van het invullen van een formulier inzicht te geven in de functies die zij bekleden, en andere materiële en niet-materiële belangen die relevant kunnen zijn voor het werk van de commissie. Het is aan de voorzitter van de raad te oordelen of gemelde belangen reden zijn iemand niet te benoemen. Soms zal een adviseurschap het dan mogelijk maken van de expertise van de betrokken deskundige gebruik te maken. Tijdens de installatievergadering vindt een bespreking plaats van de verklaringen die zijn verstrekt, opdat alle commissieleden van elkaars eventuele belangen op de hoogte zijn.