



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

PSIE:

Zwangerscha

immunisatie

**PSIE: Zwangerschapsimmunisatie
Veranderingen in het preventieprogramma**

Veranderinge

Reader deskundigheidsbevordering PSIE

in het preve

Zwangerschapsimmunisatie: veranderingen in het preventieprogramma

Reader deskundigheidsbevordering PSIE

Anneke Meuwese-Jongejeugd, Lea Jabaaij, Frithjofna Abbink

In samenwerking met:

Marijke Overbeeke (Sanquin Diagnostiek)

Joke Koelewijn (KNOV)

Inge van Kamp (LUMC)

Vivianne Smits-Wintjens (LUMC)

Enrico Lopriore (LUMC)

Toelichting bij de reader:

Deze reader bevat achtergrondinformatie voor de deskundigheidsbevordering PSIE.

Deelnemers aan een bijscholingsbijeenkomst in voorjaar 2011 krijgen de reader uitgereikt.

De reader is ook te downloaden via www.rivm.nl/pns/downloads/bloedonderzoek.

RIVM/CvB

Februari 2011

Inhoudsopgave

1.	Inleiding	5
1.1	Wat is PSIE?	5
1.2	Leeswijzer	5
2.	Logistieke veranderingen PSIE	7
2.1	Veranderingen in bevolkingsonderzoek PSIE	7
2.2	Nieuw beleid Rhc: screening op laat gevormde c-IEA.....	7
2.3	Nieuw beleid RhD: invoering foetale RhD-typering	8
3.	Bloedgroepen en erythrocyten	13
3.1	Erythrocyten	13
3.1.1	Bloedaanmaak	13
3.1.2	Bloedafbraak: normale levensduur	14
3.2	Bloedgroepen	14
3.2.1	Genetische achtergrond.....	15
3.2.2	ABO-bloedgroepsysteem	17
3.2.3	Rhesus-bloedgroepsysteem.....	18
3.2.4	Andere bloedgroepsystemen	19
4.	Zwangerschapsimmunisatie: de achtergronden	21
4.1	Bloedgroepantistoffen tijdens de zwangerschap	21
4.2	Antistoffen tegen ABO-bloedgroepen.....	22
4.3	Antistoffen tegen Rhesus (D)-antigeen	22
4.4	Antistoffen tegen Rhc-antigenen.....	23
4.5	Antistoffen tegen andere bloedgroepsystemen	23
4.6	Hemolytische ziekte van de foetus en pasgeborene.....	24
4.6.1	Gevolgen van bloedafbraak bij de foetus	24
4.6.2	Gevolgen van bloedafbraak bij de pasgeborene	25
5.	Zwangerschapsimmunisatie: preventie	27
5.1	Primaire preventie: bloedtransfusiebeleid	27
5.2	D-IEA	27
5.2.1	D-IEA profylaxe: tot nu toe	28
5.2.2	Foetale RhD-typering.....	29
5.2.3	Betrouwbaarheid foetale RhD-typering.....	30
5.2.4	Evaluatie invoering foetale RhD-typering.....	30
5.2.5	Ethische aspecten	30
5.3	c-IEA	30
5.3.1	OPZI-project	31
5.3.2	Invoering screening Rhc-bloedgroep en c-IEA.....	31
5.4	Samenvatting veranderingen in bevolkingsonderzoek PSIE.....	31
6.	Zwangerschapsimmunisatie: monitoring en behandeling.....	33
6.1	Laboratoriumonderzoek.....	33
6.2	Monitoren van de foetus	34
6.3	Intra-uteriene bloedtransfusie.....	35
6.4	Na de geboorte: fototherapie.....	37
6.5	Na de geboorte: wisseltransfusie en immunoglobulinen	38
6.6	Na de geboorte: bloedtransfusie.....	38
6.7	Resultaten van de behandeling	39
7.	Referenties	41
	Bijlage 1: Totstandkoming van het document	43
	Bijlage 2: Beslisboom NVOG voor beleid bij IEA	45

1. Inleiding

In 2011 wordt het bevolkingsonderzoek Prenatale Screening op Infectieziekten en Erythrocytenimmunisatie (PSIE) ingrijpend gewijzigd. De wijzigingen hebben betrekking op het onderdeel erythrocytenimmunisatie. We geven in dit document achtergrondinformatie over erythrocytenimmunisatie tijdens de zwangerschap en over de wijzigingen in het preventief beleid. Deze informatie vormt de basis voor de bijscholingsbijeenkomsten en de e-learning module '*Preventie van Zwangerschapsimmunisatie. Veranderingen in het bevolkingsonderzoek PSIE*'.

1.1 Wat is PSIE?

De Prenatale Screening Infectieziekten en Erythrocytenimmunisatie (PSIE) is een landelijk bevolkingsonderzoek waarbij een zwangere vrouw bij het eerste verloskundig consult bloedonderzoek aangeboden krijgt. Ruim 180.000 zwangere vrouwen nemen jaarlijks deel aan het bevolkingsonderzoek PSIE. Het bloed wordt gescreend op hepatitis B, syfilis (lues), HIV, ABO-bloedgroep, Rhesus (D)-antigeen (RhD-antigeen) en irregulaire erythrocytenantistoffen (IEA). De eerste bloedafname vindt vroeg in de zwangerschap plaats, bij voorkeur vóór de dertiende week. Als de resultaten daartoe aanleiding geven, worden er vanuit het bevolkingsonderzoek verschillende vervolgacties in gang gezet. De screening heeft als doel hepatitis B- en HIV-dragerschap en congenitale syfilis te voorkomen en hemolytische ziekte van de foetus en/of de pasgeborene te voorkomen of tijdig op te sporen en te behandelen. Met ingang van 1 juli 2011 wordt dit bevolkingsonderzoek uitgebreid met (1) de bepaling van de Rhesus (c)-bloedgroep (Rhc) bij het eerste bloedonderzoek, gevolgd door een screening op laat gevormde IEA bij Rhc-negatieve zwangeren in week 27 en (2) een foetale RhD-typering bij RhD-negatieve zwangeren in week 27.

1.2 Leeswijzer

Dit document bestaat uit 6 hoofdstukken.

Hoofdstuk 2 geeft een schematisch overzicht van de veranderingen in het screeningsaanbod en welke gevolgen deze hebben voor de logistieke uitvoering van het bevolkingsonderzoek PSIE. Dit hoofdstuk kunt u lezen als een 'managementsamenvatting'. Heeft u dit hoofdstuk gelezen, dan heeft u alle informatie die nodig is om de veranderingen in het bevolkingsonderzoek na 1 juli 2011 toe te passen. Een uitgebreide beschrijving van alle procedures voor de uitvoering van het bevolkingsonderzoek PSIE vindt u in het 'Draaiboek Prenatale Screening Infectieziekten en Erythrocytenimmunisatie'. Een nieuwe versie van dit draaiboek wordt verstuurd in juni 2011. Het is vanaf dat moment ook te downloaden van www.rivm.nl/pns/downloads/bloedonderzoek.

Voor meer achtergrondinformatie over de veranderingen per 1 juli 2011 kunt u verder lezen in de hoofdstukken 3 tot met 6.

Hoofdstuk 3 geeft informatie over de functie van erythrocyten, bloedaanmaak en bloedgroepsystemen. Het hoofdstuk eindigt met een paragraaf over bloedafbraak ten gevolge van erythrocytenimmunisatie.

Hoofdstuk 4 gaat in op het ontstaan van immunisatie tegen erythrocyten tijdens de zwangerschap en hoe dit kan leiden tot hemolytische ziekte van de foetus en pasgeborene.

Hoofdstuk 5 beschrijft welke activiteiten we in Nederland ontplooiën om deze zogenaamde zwangerschapsimmunisatie te voorkomen.

Hoofdstuk 6 tenslotte geeft informatie over het beleid als blijkt dat er een zwangerschapsimmunisatie is opgetreden. We bespreken het laboratoriumonderzoek, monitoring van de foetus/pasgeborene en de foetale en neonatale behandeling.

In *bijlage 1* treft u informatie over de totstandkoming van dit document en wie daarbij betrokken waren. *Bijlage 2* bevat een beslisboom voor beleid bij IEA, opgesteld door de NVOG.

2. Logistieke veranderingen PSIE

Per 1 juli 2011 verandert het bevolkingsonderzoek Prenatale Screening Infectieziekten en Erytrocytenimmunisatie (PSIE). In dit hoofdstuk vertellen we wat er verandert en wat de logistieke gevolgen zijn van deze veranderingen.

2.1 Veranderingen in bevolkingsonderzoek PSIE

In 2000 heeft de toenmalige Minister van VWS de Gezondheidsraad gevraagd advies uit te brengen over de preventie van zwangerschapsimmunisatie door rode bloedcellen. De Gezondheidsraad heeft in haar advies 'Zwangerschapsimmunisatie door rode bloedcellen' (Gezondheidsraad, 2009) voorgesteld het bevolkingsonderzoek Prenatale Screening Infectieziekten en Erytrocytenimmunisatie (PSIE) op een aantal punten aan te passen. De Minister van VWS besloot in juni 2010 (zie <http://bit.ly/f0D8y0>) de volgende wijzigingen in het bevolkingsonderzoek PSIE door te voeren: (1) toevoeging van bepaling Rhesus (c)-bloedgroep aan het eerste bloedonderzoek (bij voorkeur voor week 13 van de zwangerschap) en screening van alle Rhc-negatieve zwangeren op c-IEA (en andere IEA) in week 27 en (2) foetale RhD-typing in week 27 bij RhD-negatieve zwangeren. We lichten deze veranderingen hieronder toe.

2.2 Nieuw beleid Rhc: screening op laat gevormde c-IEA

Veranderingen

- Toevoeging bepaling van Rhc-bloedgroep aan eerste bloedonderzoek (bij voorkeur vóór week 13).
- Screening van Rhc-negatieve zwangeren op laat gevormde c-IEA (en andere IEA) in week 27 door Sanquin Diagnostiek.

Achtergrond

Irregulaire erytrocytenantistoffen (IEA) worden gevormd doordat niet-eigen erytrocyten met een andere bloedgroep in de circulatie van de zwangere terecht komen. In de huidige situatie krijgen zwangeren vroeg in de zwangerschap bloedonderzoek aangeboden om de eventuele aanwezigheid van irregulaire erytrocytenantistoffen (IEA) te kunnen detecteren. Er zijn verschillende typen IEA. Antistoffen tegen het RhD-antigeen (D-IEA) leiden relatief vaak tot hemolytische ziekte van de foetus en pasgeborene (HZFP). Maar ook antistoffen tegen andere bloedgroepen kunnen HZFP veroorzaken. Vrouwen met bloedgroep Rhc-negatief die zwanger zijn van een Rhc-positief kind lopen het risico tijdens de zwangerschap antistoffen tegen Rhc te maken, de zogenaamde c-IEA of anti-c. Deze antistoffen worden vaak pas laat in de zwangerschap gevormd en daardoor gemist bij het eerste bloedonderzoek.

Hoeveel zwangeren betreft het?

In Nederland is 18% van de mensen Rhc-negatief. Vrijwel alle mensen met bloedgroep Rhc-negatief zijn overigens RhD-positief.

Logistieke gevolgen voor zwangeren die na 1 juli 2011 komen voor het eerste consult

Vanaf 1 juli 2011 krijgen alle *nieuw* instromende zwangeren de bepaling van de Rhc-bloedgroep aangeboden. In week 27 van de zwangerschap, dat is ongeveer vanaf half oktober 2011, worden de Rhc-negatieve zwangeren gescreend op c-IEA en andere IEA.

2.3 Nieuw beleid RhD: invoering foetale RhD-typering

Veranderingen

- Het tweede bloedonderzoek op IEA wordt vervroegd van 30 naar 27 weken.
- RhD-negatieve zwangeren krijgen in week 27 naast het bloedonderzoek op IEA, ook een foetale RhD-typering aangeboden (DNA-onderzoek in plasma moeder).
- Alle 27^e week bloedmonsters worden opgestuurd naar Sanquin Diagnostiek.
- Alleen RhD-negatieve zwangeren met RhD-positief kind (op geleide van uitslag foetale RhD-typering) krijgen antenataal in week 30 anti-RhD-immunoglobuline (anti-RhD-Ig, in de praktijk vaak als anti-D aangeduid) toegediend.
- Omdat de RhD-bloedgroep bij de geboorte al bekend is, kan de navelstrengbloedbepaling vervallen. Gedurende een overgangperiode van een jaar bepaalt Sanquin Diagnostiek bij alle kinderen van RhD-negatieve vrouwen nog de RhD-bloedgroep in navelstrengbloed. Deze routinematige bepaling zal naar verwachting vanaf half oktober 2012 vervallen.
- Voor meerlingen blijft de navelstrengbloedbepaling wel bestaan: het lokale laboratorium bepaalt direct na de geboorte de RhD-bloedgroep van de kinderen.

Achtergrond

In de huidige situatie krijgen alle RhD-negatieve zwangeren, naast de screening op IEA, anti-RhD-Ig toegediend in week 30. Voor bijna 40% van hen is dit overbodig, aangezien toediening alleen zinvol is voor zwangeren die een RhD-positief kind verwachten. Erfelijk materiaal van het kind (DNA) is aanwezig in het bloed van de moeder. Sinds enige tijd is het mogelijk hiermee de RhD-bloedgroep van het ongeboren kind te bepalen. De antenatale anti-RhD profylaxe kan hierdoor beperkt worden tot alleen die RhD-negatieve vrouwen die zwanger zijn van een RhD-positief kind.

Hoeveel zwangeren betreft het?

In Nederland is 16% van alle zwangeren RhD-negatief. Ongeveer 40% van hen is zwanger van een RhD-negatief kind.

Logistieke veranderingen voor vrouwen die op 1 juli 2011 27 weken zwanger zijn

Vanaf 1 juli 2011 krijgen RhD-negatieve vrouwen bij een zwangerschapsduur van 27 weken een foetale RhD-typering aangeboden. Alleen vrouwen die zwanger zijn van een RhD-positief kind krijgen in week 30 antenatale anti-RhD-Ig toegediend. De navelstrengbloedbepaling zal naar verwachting na een evaluatieperiode van een jaar vervallen.

Opmerkingen:

- Bloed voor de foetale RhD-typering en de bepaling van IEA mag niet worden afgenomen vóór een zwangerschapsduur van 27 weken.
- De verloskundig hulpverlener (VKH) dient Sanquin Diagnostiek te bellen indien in week 29 geen uitslag is ontvangen van de foetale RhD-typering.
- Anti-RhD-Ig moet in week 30 worden toegediend. Indien in week 29 van de zwangerschap de RhD-bloedgroep van een kind van een RhD-negatieve moeder niet bekend is, krijgt zij in week 30 anti-RhD-Ig toegediend.
- Als er sprake is van een meerling, bepaalt het lokale laboratorium de RhD-bloedgroep in navelstrengbloed om het aantal ampullen anti-RhD-Ig dat moet worden toegediend vast te stellen. Meer informatie over meerlingen vindt u aan het eind van dit hoofdstuk.
- Het lokale laboratorium bepaalt de RhD-bloedgroep in het navelstrengbloed als er geen uitslag is van de foetale RhD-typering.

Overgangperiode oude – nieuwe protocol

De invoering van de foetale RhD-typering verloopt complexer dan de invoering van de Rhc- en c-IEA-screening. Dit komt doordat er gedurende een korte overgangperiode twee protocollen naast elkaar bestaan: een oud protocol zonder foetale RhD-typering en het nieuwe protocol met foetale RhD-typering. Onder welk protocol een zwangere valt, hangt af van de zwangerschapsduur. *Leidend is de zwangerschapsduur bij het eerste consult na de invoerdatum op 1 juli 2011:*

Oude protocol: alle RhD-negatieve zwangeren krijgen antenatale anti-RhD-Ig toegediend

- Bij een zwangerschapsduur langer dan of gelijk aan '29 weken + 1 dag' tijdens het eerste consult na 1 juli 2011: het oude protocol geldt nog. Dien in week 30 antenatale anti-RhD-Ig toe. Het lokale laboratorium bepaalt na de geboorte direct de RhD-bloedgroep in het navelstrengbloed. Afhankelijk van deze uitslag krijgt de moeder post partum nogmaals anti-RhD-Ig.

Nieuwe protocol: foetale RhD-typering + selectieve antenatale anti-RhD-Ig

- Bij een zwangerschapsduur tussen de '27 weken en 29 weken + 0 dagen' tijdens het eerste consult na 1 juli 2011: biedt een foetale RhD-typering aan. Alleen de vrouwen die zwanger zijn van een RhD-positief kind, krijgen in week 30 antenatale anti-RhD-Ig toegediend. Postnatale toediening van anti-RhD-Ig vindt plaats op geleide van de uitslag van de foetale RhD-typering. Tijdens de evaluatieperiode (zie verderop) wordt het navelstrengbloed verstuurd naar Sanquin Diagnostiek.
Let op: Bloed voor de foetale RhD-typering en de bepaling van IEA mag niet worden afgenomen vóór een zwangerschapsduur van 27 weken.

Toelichting dubbel protocol: navelstrengbloedbepaling

Gedurende een aantal weken zal er een dubbel protocol gelden voor de bepaling van navelstrengbloed:

- Kinderen van RhD-negatieve vrouwen die onder het *oude protocol* vallen: het lokale laboratorium verricht de navelstrengbloedbepaling omdat van deze kinderen de RhD-bloedgroep nog niet bekend is. Afhankelijk van de RhD-bloedgroep van het kind, krijgt de moeder anti-RhD-Ig toegediend. Deze situatie eindigt begin oktober 2011, aangezien dan alle zwangeren die nog onder het oude protocol vallen zijn bevallen.
- RhD-negatieve vrouwen die onder het *nieuwe protocol* vallen, zullen vanaf september 2011 bevallen: het navelstrengbloed van alle kinderen (dus zowel de RhD-positieve als RhD-negatieve kinderen) gaat naar Sanquin Diagnostiek voor een navelstrengbloedbepaling. Sanquin Diagnostiek levert eenmalig een voorraad afnamemateriaal voor de

navelstrengbloedbepaling aan alle VKH's. Meer materiaal is te bestellen op www.diagnostiek.nl > via 'diagnostiek' onder 'beroepsmatig' > 'bestellingen'. Sanquin Diagnostiek stuurt met de uitslag van het 27^e week onderzoek, een rodeband-formulier op naam van de zwangere naar de VKH. Dit formulier vermeldt ook de uitslag van de foetale RhD-typering. De zwangere dient afnamemateriaal en rodebandformulier bij een eventuele ziekenhuisbevalling mee te nemen. De VKH stuurt het navelstrengbloed met de eerstvolgende postlichting naar Sanquin Diagnostiek. Sanquin Diagnostiek stuurt geen uitslag van het navelstrengbloed. Alleen in geval van een fout-negatieve uitslag van de foetale RhD-typering wordt zo spoedig mogelijk contact opgenomen met de behandelaar, zodat alsnog anti-RhD-Ig kan worden toegediend. Het versturen van het navelstrengbloed naar Sanquin Diagnostiek eindigt naar verwachting per half oktober 2012.

Evaluatieperiode

Sanquin Diagnostiek evalueert deze wijziging in het bevolkingsonderzoek door de uitslagen van de foetale RhD-typering te vergelijken met de bepaling van de RhD-bloedgroep in het navelstrengbloed. Evaluatieonderzoek vindt plaats bij de pasgeborenen van *alle* RhD-negatieve zwangeren die gedurende het eerste jaar na invoering van de foetale RhD-typering bevallen. Als blijkt dat de foetale RhD-typering ook logistiek goed uitvoerbaar is, vervalt de afname van navelstrengbloed naar verwachting per half oktober 2012.

Bijzondere situaties na invoering foetale RhD-typering

RhD-bloedgroep kind niet bekend

Indien in week 29 van de zwangerschap geen uitslag van de foetale RhD-typering bekend is, krijgt een RhD-negatieve moeder in week 30 anti-RhD-Ig toegediend. Indien duidelijk is dat er ook geen uitslag komt, moet, voorafgaand aan de toediening van anti-RhD-Ig, alsnog bloed worden afgenomen voor de bepaling van de foetale RhD-bloedgroep,. Als bij de bevalling de RhD-bloedgroep van het kind van een RhD-negatieve moeder niet bekend is, bepaalt het lokale laboratorium met spoed de bloedgroep in navelstrengbloed. Indien het kind RhD-positief is, krijgt de moeder anti-RhD-Ig toegediend.

Meerling

Het blijft noodzakelijk om de RhD-bloedgroep in navelstrengbloed te bepalen bij de geboorte van een meerling. Uit de foetale RhD-typering is namelijk niet op te maken hoeveel van de kinderen RhD-positief zijn. Bij de geboorte van een meerling dient het lokale laboratorium direct de RhD-bloedgroep van de kinderen te bepalen in navelstrengbloed. Als twee kinderen bloedgroep RhD-positief hebben, krijgt de moeder 2 ampullen 1000 IE anti-RhD-Ig toegediend. Als drie of meer kinderen bloedgroep RhD-positief hebben, hangt het beleid af van de uitslag van de Kleihauertest (zie Draaiboek PSIE, 2011). Voor indicaties en doseringen zie ook de "Richtlijn Erytrocytenimmunisatie en zwangerschap" (zie de NVOG-site: <http://bit.ly/fkE1e4>).

Vermeld op de anti-D-kaart zowel de RhD-bloedgroep van de pasgeborene(n) als het aantal toegediende ampullen. Vergeet niet om ook het *tijdstip* van de geboorte van de pasgeborene(n) en het *tijdstip* van de toediening van anti-RhD-Ig door te geven aan RIVM-RCP.

Let op: indien het lokale laboratorium gedurende de evaluatieperiode de RhD-bloedgroep in navelstrengbloed bepaalt (zie de hierboven beschreven situaties), moet de uitslag hiervan ook doorgegeven worden aan Sanquin Diagnostiek. Dit kan door de uitslag in te vullen op de

afscheurstrook van het rodebandformulier en deze op te sturen naar Sanquin Diagnostiek, Antwoordnummer 1814, 1000 SE Amsterdam.

Sanquin Diagnostiek heeft deze informatie nodig om de invoering van de foetale RhD-typering te kunnen evalueren. Het is ook mogelijk om in plaats van de uitslag, een buis met navelstrengbloed (met rodebandformulier(en)) naar Sanquin Diagnostiek te sturen.

Tabel 2.1 Overzicht oude en nieuwe protocol RhD-negatieve zwangeren

	Oude protocol: tot 1 juli 2011	Nieuwe protocol: vanaf 1 juli 2011
Onder welk protocol valt zwangere?	zwangerschapsduur tijdens 1 ^e zwangerschapscontrole na 1 juli 2011: langer dan 29 weken + 1 dag	zwangerschapsduur tijdens 1 ^e zwangerschapscontrole na 1 juli 2011: tussen 27 weken en 29 weken + 0 dagen
antenatale acties	week 30: <ul style="list-style-type: none"> • screening op IEA • toediening anti-RhD-Ig 	week 27: <ul style="list-style-type: none"> • foetale RhD-typering en screening op IEA week 30: <ul style="list-style-type: none"> • selectieve antenatale toediening anti-RhD-Ig aan zwangeren met RhD-positief kind
postnatale acties	<ul style="list-style-type: none"> • bepaling RhD-bloedgroep in navelstrengbloed door lokale laboratorium • selectieve postnatale toediening anti-RhD-Ig aan moeders met RhD-positief kind op geleide van bepaling in navelstrengbloed 	<ul style="list-style-type: none"> • bepaling RhD-bloedgroep in navelstrengbloed door Sanquin Diagnostiek (vervalt naar verwachting per half oktober 2012). • selectieve postnatale toediening anti-RhD-Ig aan moeders met RhD-positief kind op geleide van foetale RhD-typering

Tabel 2.2 Overzicht relevante data (bij benadering)

Week van	Wat
1 juli 2011	Start bepaling Rhc door lokale laboratoria. Start foetale RhD-typering door Sanquin Diagnostiek.
half september 2011	Start evaluatieperiode invoering foetale RhD-typering: navelstrengbloedbepaling door Sanquin Diagnostiek
begin oktober 2011	Einde oude situatie: navelstrengbloedbepaling door lokale laboratoria vervalt
half oktober 2011	Start screening op c-IEA (en andere IEA) bij Rhc-negatieve zwangeren door Sanquin Diagnostiek
half oktober 2012	Einde evaluatieperiode invoering foetale RhD-typering. Sanquin Diagnostiek stopt met navelstrengbloedbepaling indien voldaan wordt aan vooraf gestelde criteria.

Tabel 2.3 Overzicht belangrijkste wijzigingen voor lokale laboratoria

Nieuw beleid Rhc

- Per 1 juli 2011: toevoeging bepaling van Rhesus (c)-bloedgroep aan eerste bloedonderzoek (bij voorkeur vóór week 13) van alle zwangeren.
- Per half oktober 2011: verzending van bloed van Rhc-negatieve zwangeren naar Sanquin Diagnostiek voor screening op laat gevormde c-IEA (en andere IEA) in week 27.

Nieuw beleid RhD

- Per 1 juli 2011: verzending van bloed van RhD-negatieve zwangeren naar Sanquin Diagnostiek voor foetale RhD-typing en D-IEA (en andere IEA) in week 27.
- Per 1 juli 2011: BIBO verricht geen 27^e week onderzoek meer.
- Vanaf half september 2011: verzending van navelstrengbloed naar Sanquin Diagnostiek voor de bepaling van de RhD-bloedgroep in het kader van de evaluatie invoering foetale RhD-typing.
- Per half oktober 2011: routinematige navelstrengbloedbepaling door lokale laboratoria vervalst. Navelstrengbloedbepaling wordt alleen nog uitgevoerd indien geen foetale RhD-typing bekend is of bij geboorte meerling. Geef in deze situatie uitslag ook door aan Sanquin Diagnostiek: vul de uitslag in op de afscheurstrook van het rodebandformulier en stuur deze op naar Sanquin Diagnostiek, Evaluatie landelijke invoering foetale RhD-typing, Antwoordnummer 1814, 1000 SE Amsterdam.

Digitale beschikbaarheid

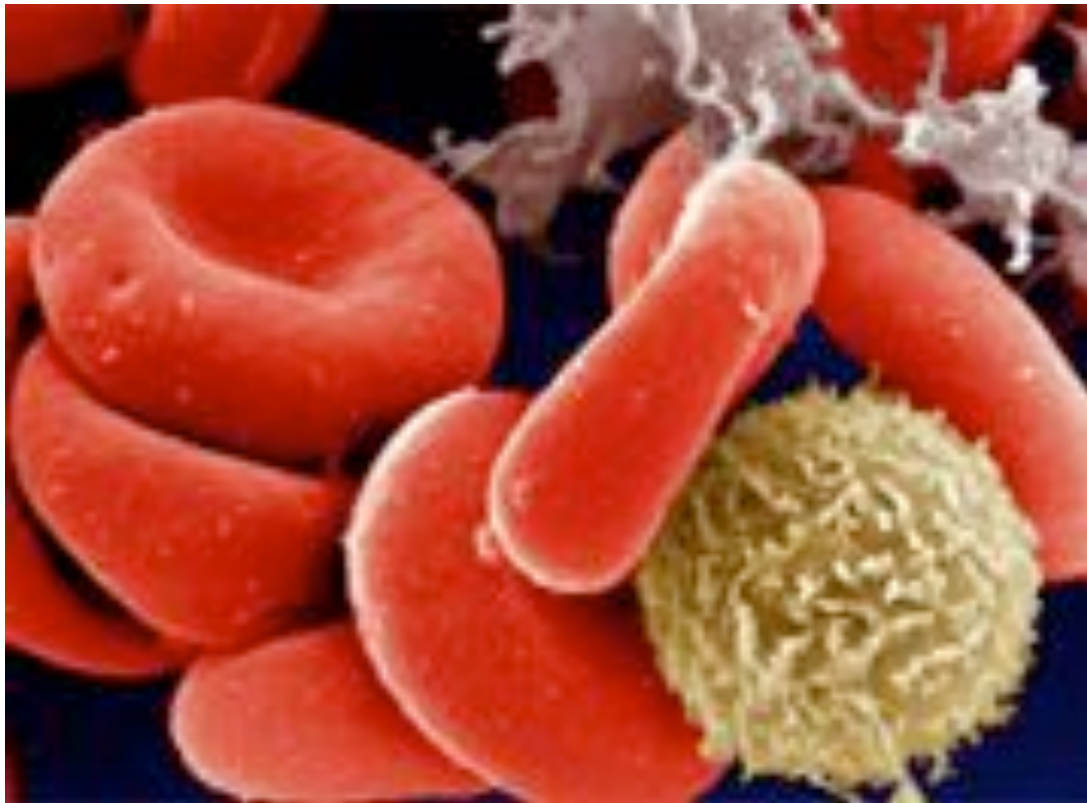
Het draaiboek met daarin een uitgebreide beschrijving van de procedures, is vanaf juni 2011 als pdf beschikbaar op www.rivm.nl/pns/downloads/bloedonderzoek.

3. Bloedgroepen en erythrocyten

In § 3.1 geven we informatie over de functie van erythrocyten en de normale bloedaanmaak en -afbraak. In § 3.2 bespreken we bloedgroepsystemen.

3.1 Erythrocyten

Rode bloedcellen, oftewel erythrocyten, zijn rode, platte, aan beide kanten holle schijfjes (zie figuur 3.1). Ze hebben als belangrijke taak om zuurstof door het lichaam te transporteren.



Figuur 3.1 Erythrocyten

3.1.1 Bloedaanmaak

Vroeg in de zwangerschap, in de embryonale fase, worden primitieve rode bloedcellen geproduceerd in de dooierzak. Tijdens het middelste trimester is de lever de voornaamste productieplaats van erythrocyten, in geringere mate vindt deze productie in de milt en lymfeknopen plaats. In de laatste fase van de zwangerschap worden erythrocyten uitsluitend in het beenmerg aangemaakt. Dit blijft zo tot de leeftijd van vijf jaar: het beenmerg van vrijwel alle botten produceert dan rode bloedcellen.

De erythrocyten ontstaan uit stamcellen van waaruit alle typen cellen kunnen ontstaan die in het bloed circuleren.

De vorming van hemoglobine begint in de pro-erythroblast en gaat door tot de bloedcel in de bloedsomloop verschijnt.

3.1.2 Bloedafbraak: normale levensduur

Vanaf het moment dat de erythrocyten in de bloedstroom komen, hebben ze een levensduur van ongeveer 120 dagen. Erythrocyten verschillen van veel andere cellen. Zo hebben ze bijvoorbeeld geen kern. Ze hebben echter wel enzymen in het celplasma die glucose kunnen omzetten en voor energie kunnen zorgen. De activiteit van deze processen neemt in de loop van de levensduur van de erythrocyt langzaam af. Hierdoor neemt de kwetsbaarheid van de rode bloedcellen toe en gaan ze makkelijker kapot als ze door nauwe passages heen moeten. Dit gebeurt veelal in de milt. Het hemoglobine dat dan vrijkomt wordt vrijwel meteen opgenomen door macrofagen. Macrofagen komen op veel plekken in het lichaam voor, maar bevinden zich vooral in lever, milt en beenmerg. In de uren tot dagen die daarna volgen laten de macrofagen het ijzer uit het hemoglobine vrij in de bloedbaan. Gebonden aan transferrine wordt het ijzer weer teruggevoerd naar het beenmerg en opnieuw gebruikt voor bloedaanmaak, of het wordt in de vorm van ferritine opgeslagen in onder andere de lever. Het hemoglobine wordt afgebroken tot bilirubine dat ook weer aan het bloed afgegeven wordt.

Bilirubine

Het bilirubine wordt via het bloed gebracht naar de lever. Daar bilirubine niet in een waterig milieu oplosbaar is, dienen eiwitten (bijv. albumine) als 'drager' voor dit transport. In de lever wordt het eiwit-bilirubinecomplex losgekoppeld en bilirubine geconjugeerd met glucuronzuur. Door deze aanhechting ontstaat een oplosbare vorm van bilirubine ('geconjugeerd bilirubine'). Dit (oplosbare) bilirubine kan via de gal worden uitgescheiden in de darm. In de darm kan het bilirubine weer worden opgenomen in de bloedbaan. Vervolgens wordt het deels uitgescheiden in de urine en komt het deels weer via de gal in de darmen terecht (enterohepatische kringloop) waar het weer opgenomen kan worden in het bloed of via de ontlasting het lichaam kan verlaten.

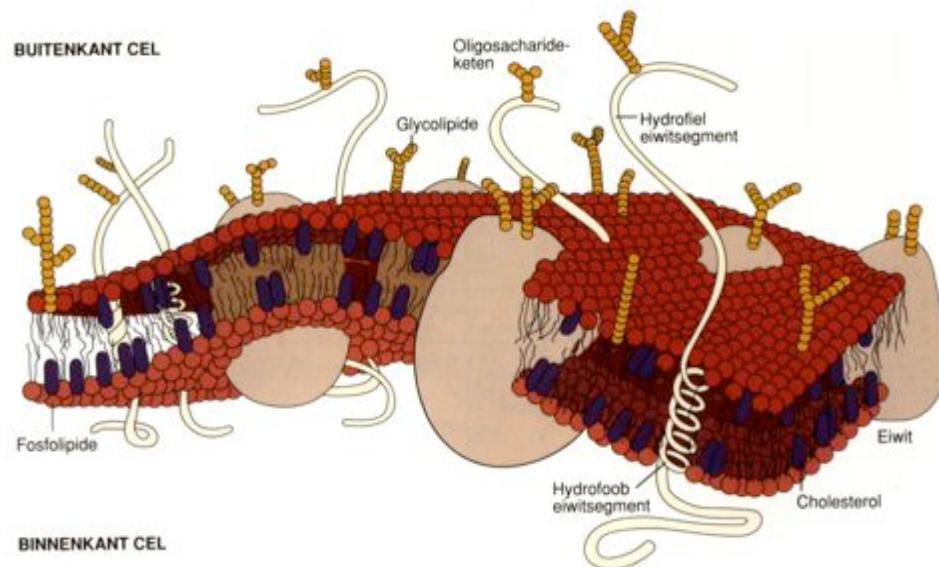
3.2 Bloedgroepen

Bloedgroepsystemen zijn gebaseerd op de antigenen die tot expressie komen op het membraan van erythrocyten. Antigenen bestaan uit eiwitten, koolhydraten, vetten of combinaties hiervan (zie figuur 3.2). Aangezien op erythrocyten meerdere antigenen tegelijk tot expressie kunnen komen, kan iemand meerdere bloedgroepen 'hebben'.

De naam bloedgroep betekent letterlijk dat een bepaald erythrocytenantigeen slechts bij een bepaalde groep mensen voorkomt. Er zijn meer dan 300 bloedgroepen bekend. Een groot deel valt binnen 30 bloedgroepsystemen (Overbeeke et al., 2009). We kunnen de bloedgroepsystemen en bloedgroepantigenen onderscheiden in een paar hoofdgroepen:

a. ABO (zie § 3.2.2);

- b. Rhesus, waaronder de antigenen D, C, c, E en e (zie § 3.2.3);
- c. Andere bloedgroepsystemen, waaronder Kell, Duffy, Kidd, MNSs, Lewis, Lutheran, P, Ii (zie § 3.2.4).



Figuur 3.2 Bloedgroepstructuren zijn gelokaliseerd op glycolipiden (lipiden met koolhydraatzijketens) en glycoproteïnen (bolvormige eiwitten met koolhydraatzijketens) die zich op het buitenoppervlak van de celmembraan bevinden. Bron: Overbeeke et al., 2009.

Bloedgroepantistoffen

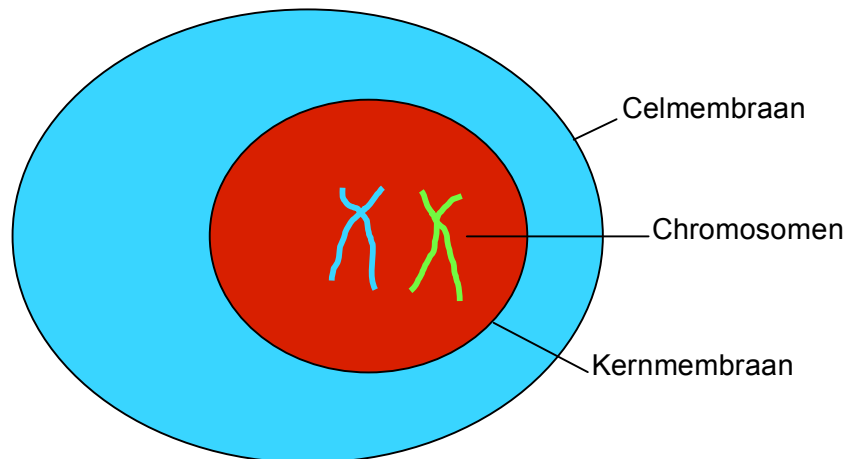
Het woord antigeen komt van het Engelse 'antigen', dat afgeleid is van 'antibody generating'. Blootstelling van mensen aan lichaamsvreemde antigenen kan leiden tot de vorming van antistoffen. Dit proces heet immunisatie. Als de antistoffen zich richten tegen antigenen op erythrocyten, dan spreken we van erythrocytenimmunisatie. Hierdoor is het mogelijk dat mensen na een bloedtransfusie antistoffen gaan vormen tegen bloedgroepantigenen die wel in het donorbloed aanwezig zijn, maar in het eigen bloed ontbreken. Bloedgroepantistoffen kunnen ook ontstaan tijdens een zwangerschap als erythrocyten van het kind in de bloedbaan van de moeder komen. Indien het kind een andere bloedgroep heeft dan de moeder, kan haar immuunsysteem antistoffen gaan produceren tegen de bloedgroepantigenen van het kind. De immunogeniciteit ofwel mate waarin antigenen in staat zijn om een antistofreactie op te wekken, verschilt per bloedgroep. De kans bestaat dat erythrocyten waartegen de antistoffen gericht zijn worden afgebroken ofwel gehemolyseerd (zie hoofdstuk 4).

3.2.1 Genetische achtergrond

Van vrijwel alle bloedgroepsystemen is inmiddels bekend door welk gen ze gecodeerd worden. Deze paragraaf geeft een globaal overzicht van in de genetica gebruikte termen.

Genen en allelen

De specifieke structuren van de antigenen worden bepaald door genen op de chromosomen, de dragers van het erfelijk materiaal (zie figuur 3.3). Deze bevinden zich in de kern van de cel en bestaan uit DNA. De chromosomen zijn opgebouwd uit genen die de specifieke genetische informatie bevatten die nodig is voor de vorming van een eiwit. Genen hebben een vaste plaats op het chromosoom. Ze zijn verantwoordelijk voor bepaalde eigenschappen, maar kunnen coderen voor verschillende uitingsvormen hiervan. Bij de één kan een bepaald gen coderen voor zwart haar, bij een ander kan het gen op dezelfde plek coderen voor bijvoorbeeld rood haar. Deze verschillende uitingsvormen van een gen noemen we allelen.



Figuur 3.3 Kern met chromosoompaar.

Heterozygoot en homozygoot

In het geval dat de allelen niet identiek zijn, verschillen de allelen op de beide chromosomen van een chromosomenpaar. Een individu is dan heterozygoot voor een bepaald gen.

Dominant en recessief

Eén allel kan echter ook het andere allel volledig overheersen, zo'n allel noemen we dan dominant. Dit komt tot uiting in de productie van alleen het eiwit waarvoor het dominante allel codeert. Het onderdrukte allel noemen we recessief. Alleen indien het recessieve allel op beide chromosomen (dus homozygoot) aanwezig is, komt het eiwit waarvoor dit recessieve allel codeert, tot expressie. Bij bloedgroepen komt het vaak voor dat beide allelen tot expressie kunnen komen. We spreken dan van co-dominante allelen.

Genotype en fenotype

De combinatie van de twee allelen van een gen die op een chromosomenpaar voorkomen wordt het genotype genoemd. Het product daarvan, het "zichtbare" gevormde eiwit, heet het fenotype en is bijvoorbeeld de bloedgroep zoals die met serologisch bloedonderzoek (de standaardprocedure voor een bloedgroeponderzoek) kan worden vastgesteld.

3.2.2 ABO-bloedgroepsysteem

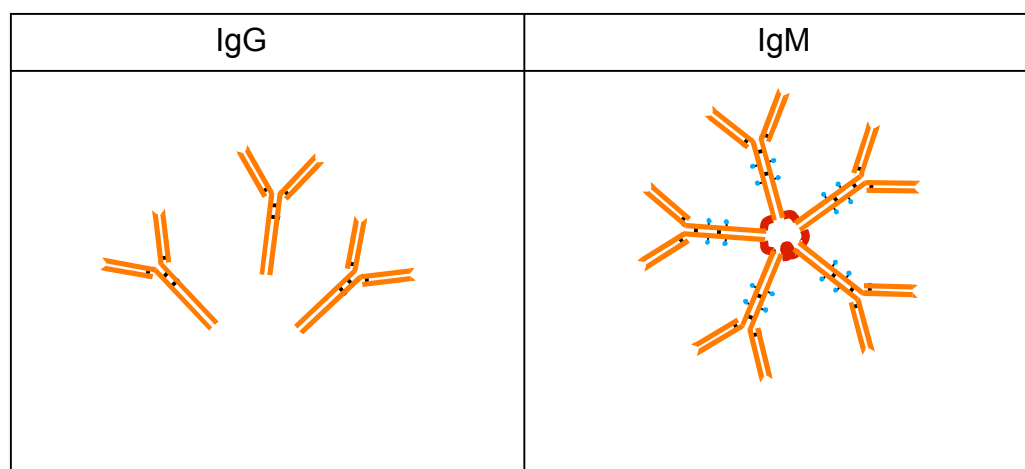
Het ABO-systeem werd in 1901 door Landsteiner ontdekt. De antigenen in de celwand van de erythrocyten zijn opgebouwd uit verschillende suikers die verankerd zijn in de celwand en uitsteken in de ruimte eromheen. De samenstelling en vorm ervan bepalen om welke bloedgroep het gaat. De ABO-bloedgroep heeft drie verschillende allelen: A dat de A-suikers aanmaakt, B dat de B-suikers aanmaakt en O dat geen A- en geen B-suikers aanmaakt. Uiteindelijk kunnen zo vier verschillende bloedgroepen (fenotypen) ontstaan: A, B, O, AB. De bloedgroepen A en O komen met respectievelijk 41,8% en 46,7% het meest frequent voor bij het Kaukasische (ofwel blanke) ras, de bloedgroepen B en AB aanzienlijk minder vaak (respectievelijk 8,5% en 3,0%).

Het ABO-bloedgroepsysteem verschilt van de andere systemen doordat in het plasma van nature antistoffen aanwezig zijn tegen de antigenen die bij het individu ontbreken. Dus bij iemand met bloedgroep A worden antistoffen tegen B (anti-B) in het bloed aangetroffen (zie tabel 3.1). We noemen deze antistoffen *regulaire* antistoffen. Ze ontstaan zonder dat er aantoonbare blootstelling aan vreemde rode bloedcellen heeft plaats gevonden. Ze ontstaan in de loop van het eerste levensjaar als gevolg van immunisatie door darmbacteriën die ook A- en B-antigenen bevatten.

Tabel 3.1. Aanwezige antigenen en antistoffen bij het ABO-bloedgroepsysteem

bloedgroep	antigeen op erytrocyt	antistof in serum
A	A	anti-B
B	B	anti-A
AB	A en B	Geen
O	Geen	anti-A en anti-B

De van nature voorkomende antistoffen tegen antigenen van het ABO-systeem zijn van het type immunoglobuline M (IgM). Er kunnen echter ook immunoglobuline G (IgG) antistoffen worden gevormd. De eigenschappen van IgG- en IgM-antistoffen verschillen. Zoals figuur 3.4 laat zien, zijn IgM-antistoffen ongeveer vijf maal zo groot als IgG-antistoffen. IgM-antistoffen kunnen vanwege hun formaat de placenta niet passeren, in tegenstelling tot IgG-antistoffen.



Figuur 3.4 Schematische voorstelling van IgG- en IgM-moleculen

3.2.3 Rhesus-bloedgroepsysteem

In 1940 ontdekten Landsteiner en Wiener dat antistoffen tegen erythrocyten van de aap *Macaca Rhesus*, ook reageerden met de erythrocyten van 84% van de mensen. Deze mensen werden sindsdien Rhesus-positief genoemd, en de 16% van wie de erythrocyten niet reageerden Rhesus-negatief. Later bleek dat het door deze antistoffen herkende antigeen deel uitmaakte van een veel uitgebreider bloedgroepsysteem dat nu bekend is als het Rhesus (D)-antigeen (RhD-antigeen). Dit bloedgroepsysteem werd het Rhesus-systeem genoemd, de antigenen werden aangeduid met de letters *C*, *c*, *E*, *e* en *D*. Het RhD-antigeen is verreweg het sterkste antigeen uit deze groep. Het antigeen, dat een polypeptide (meervoudige eiwitverbinding) is, maakt deel uit van de celmembraan en is een transporteiwit van de membraan.

Rhesus (D)

In het populaire spraakgebruik bedoelt men veelal met 'Rhesus-positief', dat iemand drager is van het RhD-antigeen op zijn of haar erythrocyten. Iemand die Rhesus-negatief is, heeft het RhD-antigeen niet. Het ontbreken van het RhD-allel is namelijk genetisch een deletie. Dat betekent dat iemand die heterozygoot is voor het RhD-allel toch RhD-positief is. RhD-negatieve mensen zijn homozygoot voor de deletie (ook wel d-allel genoemd) hetgeen resulteert in het afwezig zijn van het RhD-eiwit en dus het afwezig zijn van het RhD-antigeen.

Het percentage mensen dat RhD-negatief is, verschilt per etnische groep. Van de Europeanen is rond de 16% RhD-negatief (zie tabel 3.2). Het percentage RhD-negatieven is onder de Baskische bevolking veel hoger dan in de rest van Europa. Zowel in het oosten van Azië, in het hele gebied van de Stille Oceaan als ook onder Amerikaanse Indianen is bijna niemand RhD-negatief. Dit betekent dat hemolytische ziekte van de foetus en pasgeborene bij deze volken slechts zeer zelden door RhD-antistoffen wordt veroorzaakt (zie ook de website van Sanquin: <http://bit.ly/gcUDxY>).

Tabel 3.2 Voorkomen bloedgroep Rhesus (D) onder verschillende etnische groepen

Etniciteit	% RhD-negatief
Europese Basken ²	35%
Kaukasische ras (blanken) ¹ , onder wie West-Europeanen ²	15-19%
Afrikaanse Noord-Amerikanen ^{1, 2}	7%
Saudi-Arabië ⁴	7%
India ³	4%
Oorspronkelijke bewoners Noord-Amerika (indianen) ²	1%
Afrikaanse ras ²	<1%
Aziaten ²	<0.1%

1: Red Cross. www.redcrossblood.org/learn-about-blood/blood-types

2: Wikipedia: <http://bit.ly/a5WMKx>

3: "Indian Journal for the Practicing Doctor". <http://bit.ly/b3kGCq>. Retrieved 2010-10-01

4: "Frequency of ABO blood groups in the eastern region of Saudi Arabia". <http://bit.ly/bq5yRJ>. Retrieved 2010-10-01.

Andere Rhesus-bloedgroepen

Er zijn momenteel ongeveer 50 verschillende Rhesusantigenen bekend. Behalve het RhD-antigeen zijn de belangrijkste andere antigenen C, c, E en e. Deze zijn echter veel minder immunogeen dan het RhD-antigeen. In afnemende volgorde is de immunogeniciteit van deze antigenen: c, E, C en e. Dit bleek ook uit de OPZI-studie (Birnie et al., 2006) waarin naast het RhD-antigeen, vooral de Rhesus-antigenen c en E een rol bleken te kunnen spelen bij het ontstaan van hemolytische ziekte van de foetus en pasgeborene.

De allelen C en c zijn co-dominant en kunnen beide tot expressie komen, evenals de allelen E en e.

RhD-negatief en Rhc-negatief: een zeldzame combinatie

Moleculair-biologisch onderzoek heeft aangetoond dat het CcEe-gen en het D-gen genetisch nauw gekoppeld zijn aan elkaar. Vanwege hun fysieke verbondenheid erven het D-gen en CcEe-gen bijna altijd gecombineerd over. Hierdoor komt de combinatie van RhD-negatief en Rhc-negatief zelden voor. Slechts 0,8% van de bevolking is zowel RhD-negatief als Rhc-negatief.

Irregulaire Rhesus-antistoffen

Rhesus-antistoffen komen meestal van nature niet voor in het menselijk bloed. Dit is een belangrijk verschil met het ABO-bloedgroepsysteem. Rhesus-antistoffen ontstaan pas als de betreffende persoon blootgesteld is aan Rhesus-antigenen door bloedtransfusie of zwangerschap. Dit geldt voor alle bloedgroepen van het Rhesus-bloedgroepsysteem.

Rhesus-antistoffen noemen we daarom *irregulaire* antistoffen (IEA). Het zijn meestal IgG-antistoffen. Aangezien zij de placenta kunnen passeren, kunnen ze tijdens de zwangerschap en na de geboorte leiden tot verhoogde bloedafbraak bij de foetus en/of de pasgeborene. Dit geldt voor alle Rhesus-antistoffen.

3.2.4 Andere bloedgroepsystemen

Kell-bloedgroepsysteem

Van de bloedgroepsystemen anders dan het ABO-en het Rhesus-bloedgroepsysteem blijkt vooral het K-antigeen (het belangrijkste antigeen in het Kell-bloedgroepsysteem) hemolytische ziekte van de foetus en de pasgeborene te kunnen veroorzaken. Het is van al deze andere bloedgroepen het meest immunogeen.

Het K-antigeen werd in 1946 door Coombs geïdentificeerd. Dit gebeurde naar aanleiding van de ontdekking van een antistof gericht tegen een op dat moment onbekend antigeen. Hij vernoemde het antigeen naar de betreffende patiënt die Kellehrer heette. Later werden meerdere antigenen en antistoffen ontdekt die tot dit bloedgroepsysteem behoorden. Op dit moment zijn er 28 allelen van het Kell-systeem bekend. De K-bloedgroep komt bij respectievelijk 9% en 2% van de Kaukasische en negroïde populatie voor.

Het K-antigeen is een glycoproteïne (koolhydraat-eiwitverbinding) dat zich op het erythrocytenmembraan bevindt. Het K-antigeen wordt al heel vroeg, bij foetussen van tien weken gevonden. In het navelstrengbloed zijn de K-antigenen volledig ontwikkeld. Antistoffen gericht tegen de K-antigenen zijn meestal van de IgG-klasse en kunnen dus de placenta passeren. K-antistoffen hechten zich niet alleen aan de erythrocyten, maar ook aan de voorlopers ervan, de erythroblasten. Daardoor veroorzaken K-antistoffen niet alleen hemolyse (bloedafbraak), maar remmen ze ook de bloedaanmaak en is er niet altijd een

duidelijke hyperbilirubinemie waarneembaar. Hierdoor kan al vroeg in de zwangerschap ernstige foetale anemie ontstaan.

Verskil in prevalentie van zeldzame bloedgroepen

Bloedgroepantigenen komen soms in zeer verschillende frequenties voor bij verschillende rassen en volkeren. Een paar voorbeelden:

1. Het *U-antigeen* komt voor in 100% van de Kaukasische populatie en in 98,5% van de negroïde populatie. In de Kaukasische populatie zal dus niemand anti-U maken, maar dit kan wel gebeuren in de negroïde populatie. Voor negroïde patiënten met anti-U zal het zeer moeilijk zijn geschikt donorbloed te vinden buiten de familie van de betrokken patiënt.
2. Een ander voorbeeld is het *Duffy-antigeen* (Fy). De antigenen Fy^a en Fy^b of beide zijn altijd aanwezig bij Kaukasiërs. Bij 60% van de negroïde mensen zijn beide antigenen afwezig (dus Fy^a-negatief en Fy^b-negatief). Duffy is de receptor voor de malariaparasiet en het niet-hebben van Duffy (Fy) antigenen heeft in malariagebieden een evolutionair voordeel gehad. Deze mensen zijn in staat na immunisatie, bijvoorbeeld door een bloedtransfusie, antistoffen te maken tegen het Fy³-antigeen, dat bij alle Kaukasiërs aanwezig is. Voor meer informatie zie de website van Sanquin: <http://bit.ly/cHg8VP>.

4. Zwangerschapsimmunisatie: de achtergronden

Tijdens de zwangerschap of bij de bevalling kan zogeheten zwangerschapsimmunisatie optreden: de moeder heeft antistoffen gemaakt tegen een bloedgroepantigeen dat niet op haar eigen erythrocyten, maar wel op die van de foetus aanwezig is. Meestal zijn deze maternale antistoffen al voor de zwangerschap gemaakt, bijvoorbeeld tijdens een eerdere zwangerschap of tengevolge van een bloedtransfusie. Als deze maternale antistoffen de placenta kunnen passeren (IgG), kunnen ze het bloed van de foetus afbreken waardoor deze bloedarmoede krijgt: hemolytische ziekte van de foetus en pasgeborene (HZFP).

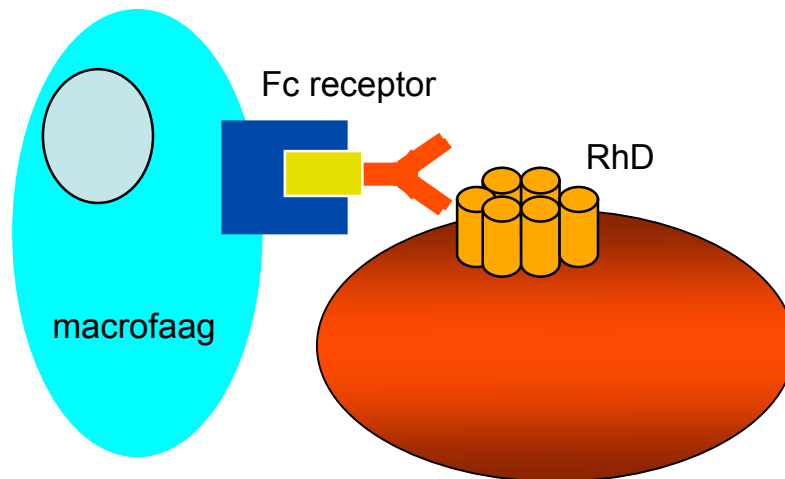
In § 4.1 lichten we de vorming van bloedgroepantistoffen tijdens de zwangerschap toe. Vervolgens bespreken we antistoffen die gericht zijn tegen ABO-bloedgroepen (§ 4.2), tegen het RhD-antigeen (§ 4.3), het Rhc-antigeen (§ 4.4) en tegen andere bloedgroepsystemen (§ 4.5). In § 4.6 gaan we dieper in op de gevolgen van zwangerschapsimmunisatie: hemolytische ziekte van de foetus en pasgeborene.

4.1 Bloedgroepantistoffen tijdens de zwangerschap

Tijdens de zwangerschap kunnen geringe hoeveelheden bloed van het kind in de circulatie van de moeder komen (foetomaternale transfusie, FMT). De kans hierop is groter naarmate de zwangerschap vordert: in het eerste trimester is bij 3% van de vrouwen meer dan minimaal 0,01 ml foetale cellen in de bloedbaan aantoonbaar. In het tweede trimester is dat opgelopen tot 12% van de vrouwen en in het derde 46% van de vrouwen. Na de bevalling zijn cellen van het kind bij 64% van de vrouwen aantoonbaar. Kleine hoeveelheden geven meestal geen aanleiding tot antistofvorming. De foetale cellen worden snel verwijderd uit het bloed van de moeder door het reticulo-endotheliale systeem. Dit is een systeem van verschillende soorten cellen die betrokken zijn bij de verdediging van het lichaam tegen lichaamsvreemde stoffen en de opruiming ervan. Deze cellen bevinden zich in het bloed en op diverse andere plaatsen in het lichaam.

Wanneer een grotere hoeveelheid bloed van een niet-compatibele bloedgroep in de circulatie van de moeder komt, wordt het immuunsysteem van de moeder wel gestimuleerd tot antistofproductie. Men noemt dit allo-immunisatie. De moeder heeft zelf geen last van deze zogenaamde *irregulaire* antistoffen. Wel kunnen deze antistoffen problemen opleveren als zij een bloedtransfusie nodig heeft.

Als de maternale antistoffen de placenta kunnen passeren (IgG) en gericht zijn tegen antigenen op de erythrocyten van het kind, kunnen de antistoffen leiden tot een versnelde bloedafbraak bij het kind. In de bloedbaan van de foetus binden zij zich aan de antigenen op de erythrocyten van het kind. Vervolgens hechten in het bloed circulerende macrofagen zich aan deze met IgG-antistoffen gesensibiliseerde erythrocyten (zie figuur 4.1). Macrofagen hebben namelijk een Fc-receptor die aan het immunoglobulinemolecuul kan binden. Zo'n complex van erythrocyt, antistof en macrofaag wordt opgenomen en afgebroken in de cellen van het reticulo-endotheliale systeem voornamelijk in de milt. Bij ernstige afbraak kan hemolytische ziekte van de foetus en pasgeborene (HZFP) ontstaan (zie § 4.6).



Figuur 4.1 Schematische weergave bloedafbraak bij RhD-antagonisme.

Meer informatie over het beleid indien bloedgroepantistoffen zijn gevonden, vindt u in hoofdstuk 6 en de “Richtlijn Erythrocytenimmunisatie en Zwangerschap” (zie de NVOG-site: <http://bit.ly/fkE1e4>).

We bespreken nu eerst antistoffen gericht tegen verschillende bloedgroepantigenen.

4.2 Antistoffen tegen ABO-bloedgroepen

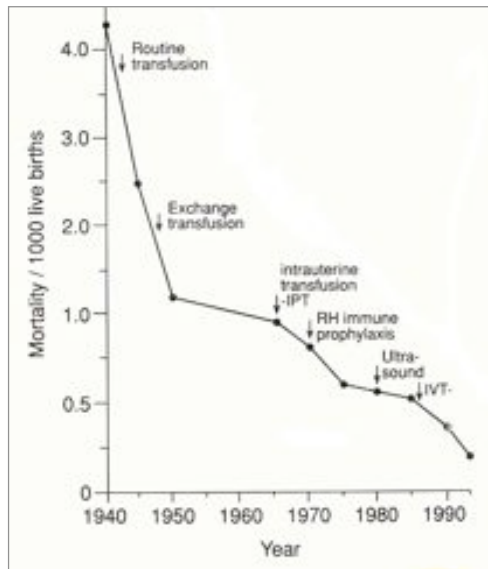
De natuurlijk voorkomende antistoffen tegen bloedgroepen A en/of B zijn van de IgM-klasse en vormen over het algemeen geen probleem voor het kind tijdens de zwangerschap. Ze kunnen de placenta niet passeren. Naast de natuurlijk voorkomende IgM-anti-A en -anti-B antistoffen kunnen ook IgG-anti-A en -anti-B worden gevormd die de placenta wel kunnen passeren. Door de verminderde expressie van A en B op de erythrocyten van foetus en pasgeborene is de celafbraak meestal niet zo ernstig, en vangt deze meestal pas na de geboorte aan. De meeste gevallen verlopen mild met icterus (geelzucht) als enige manifestatie.

4.3 Antistoffen tegen Rhesus (D)-antigeen

Het RhD-antigeen is sterk immunogeen, dat wil zeggen dat iemand die dit antigeen niet heeft, na blootstelling aan RhD-positieve erythrocyten gemakkelijk antistoffen maakt. De kans dat een RhD-negatieve vrouw anti-RhD-antistoffen maakt na de geboorte van een RhD-positief kind is zonder anti-RhD-profylaxe 7-10%.

Anti-RhD-antistoffen leiden vaak tot ernstige HZFP. Anti-RhD-antistoffen zijn van het type IgG die de placenta kunnen passeren en foetale hemolyse en anemie kunnen veroorzaken. Als er in het bloed van de zwangere anti-RhD-antistoffen aanwezig zijn en het kind RhD-

positief is, krijgt 25-30% van de kinderen een ernstige vorm van HZFP (Koelewijn, et al., 2008). Voordat immunoprofylaxe door toediening van anti-RhD-Ig (zie § 5.1.1) beschikbaar kwam, trad HZFP bij ongeveer 1% van *alle* pasgeborenen op en was dit een van de belangrijkste oorzaken van perinatale sterfte (figuur 4.1). Belangrijke ontwikkelingen in de neonatale behandeling en in de diagnostiek en behandeling van foetale anemie hebben er verder toe bijgedragen dat de prognose van HZFP sterk is verbeterd (figuur 4.1).



Figuur 4.2 Perinatale sterfte ten gevolge van RhD-immunisatie in relatie tot jaar van aanpassing diagnostiek en behandeling.

4.4 Antistoffen tegen Rhc-antigenen

Naast antistoffen gericht tegen het RhD-antigeen kunnen ook antistoffen gericht tegen andere bloedgroepsystemen ernstige gevolgen voor het kind hebben. Uit de OPZI-studie (Birnie et al., 2006, Koelewijn, 2009) bleek dat met name antistoffen gericht tegen Rhc relatief vaak problemen geven. Bij aanwezigheid van maternale Rhc-antistoffen en een Rhc-positieve foetus was in de OPZI-studie de kans op ernstige HZFP 10%.

Van alle zwangeren is 18% Rhc-negatief. Van hen heeft 82% een Rhc-positieve partner, van wie een deel homozygoot. De kans dat een Rhc-negatieve zwangere een Rhc-positief kind verwacht ligt tussen de 50 en 60%.

Het is belangrijk om er rekening mee te houden dat de Rhc-antistofvorming soms pas laat in de zwangerschap kan optreden. Het gaat niet altijd om nieuwe antistoffen, maar ook om antistoffen die in het eerste trimester niet detecteerbaar waren bij een al bestaande immunisatie. Titerstijging kan optreden door blootstelling van de moeder aan Rhc-positieve erythrocyten van het kind (boostering).

4.5 Antistoffen tegen andere bloedgroepsystemen

Uit de OPZI-studie bleek dat naast de bovengenoemde antistoffen, vooral antistoffen gericht tegen het K-antigeen, het belangrijkste antigeen uit het Kell-bloedgroepsysteem,

verantwoordelijk zijn voor het optreden van HZFP. Er wordt (onder andere) op K-antistoffen gescreend bij het bloedonderzoek in het eerste trimester. Tijdens de zwangerschap is de kans op een mismatch tussen moeder en kind ten aanzien van het K-antigeen relatief klein: 91% van de zwangeren is namelijk K-negatief. En in slechts 9% van de gevallen is sprake van een K-positieve partner, die meestal heterozygoot is. De kans dat een K-negatieve vrouw zwanger is van een K-positief kind ligt rond de 5%.

K-antistoffen die in zeer lage hoeveelheden aanwezig zijn, worden eerder gedetecteerd in de IEA-screeningstest dan Rhc-antistoffen. De veronderstelling is dat het bij K-antistoffen die tijdens de zwangerschap ontstaan, vooral om echt nieuwe antistoffen gaat en niet zozeer om boostering van een reeds aanwezige immunisatie.

K-antistoffen veroorzaken niet alleen afbraak van foetale erythrocyten, maar onderdrukken vooral de aanmaak van erythrocyten door zich aan K-positieve voorlopercellen van de rode bloedcellen te binden. De combinatie van chronische hemolyse en onderdrukking van de erythropoïese resulteert al snel in bloedarmoede bij de foetus. Omdat hemolyse dus niet op de voorgrond staat, is het bepalen van de bilirubine-extinctie in het vruchtwater geen betrouwbare methode voor de diagnostiek van foetale anemie bij een K-immunisatie. In dergelijke gevallen wordt dus volledig gevaren op de echoscopische diagnostiek met Doppler (zie hoofdstuk 6). Foetale ziekte door K-immunisatie treedt regelmatig al vroeg in de zwangerschap (16-20 weken) op en kan ernstig en levensbedreigend zijn. Het is daarom belangrijk alle zwangeren met een K-immunisatie die zwanger zijn van een K-positief kind vroeg in de zwangerschap te verwijzen voor frequente monitoring.

Meer informatie over het beleid indien bloedgroepantistoffen zijn gevonden, vindt u in hoofdstuk 6 en de “Richtlijn Erythrocytenimmunisatie en Zwangerschap” (zie de NVOG-site: <http://bit.ly/fkE1e4>).

4.6 Hemolytische ziekte van de foetus en pasgeborene

Antistoffen van de moeder tegen erythrocytenantigenen van het kind kunnen leiden tot ernstige bloedafbraak. In deze paragraaf bespreken we de hemolytische ziekte van de foetus (§ 4.6.1) en de pasgeborene (§ 4.6.2).

4.6.1 Gevolgen van bloedafbraak bij de foetus

Chronische hemolyse resulteert in bloedarmoede bij de foetus. Hierdoor ontstaat het beeld van de hemolytische ziekte van de foetus en pasgeborene (HZFP). Om de bloedarmoede te compenseren gaat nu behalve in het beenmerg ook op andere plaatsen in het lichaam van de foetus bloedaanmaak plaatsvinden (extramedullaire aanmaak). Dit gebeurt vooral in de lever en de milt die hierdoor aanzienlijk kunnen vergroten (hepatosplenomegalie). Er kunnen dan jonge, nog niet helemaal uitgerijpte rode bloedcellen (erythroblasten) in de bloedbaan komen (de andere benaming voor HZFP is erythroblastosis foetalis). Maar ook deze extra bloedaanmaak kan te kort schieten, zodat de afbraak niet meer kan worden gecompenseerd. De foetus ontwikkelt dan progressief een anemie. Ter compensatie gaat het foetale hart extra arbeid verrichten en zal de cardiale output toenemen, met hartvergroting (cardiomegalie) als gevolg. Er zijn nog andere compensatiemechanismen,

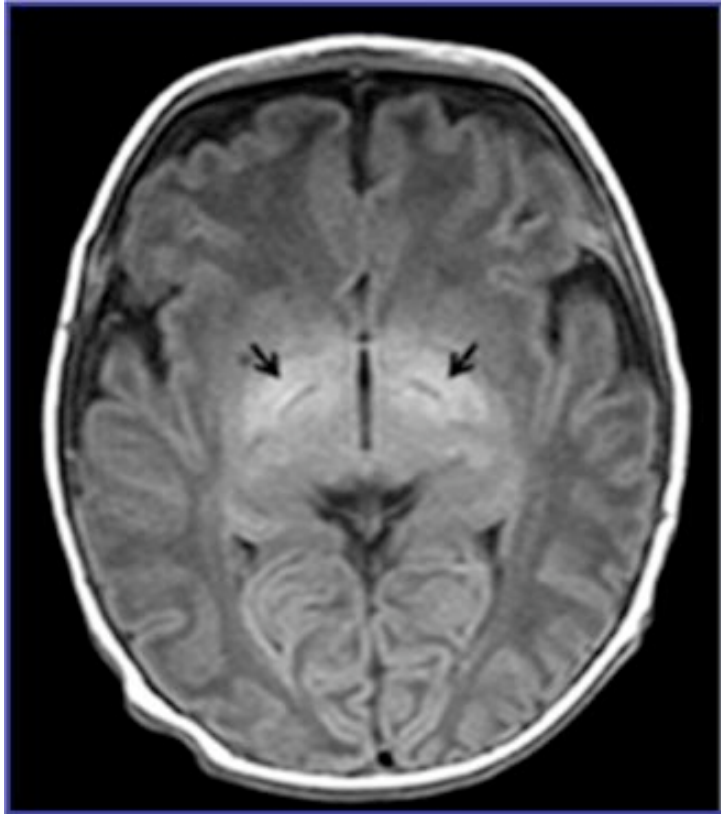
zoals de redistributie van bloed naar vitale organen. De foetus met ernstige anemie spaart ook energie door vermindering van de bewegelijkheid, hetgeen door de moeder kan worden bemerkt. Bij ernstige foetale ziekte ontstaat het beeld van hydrops foetalis: vochtophoping in weefsels en lichaamsholtes, zoals de vrije buikholte (ascites) en het hartzakje. De oorzaak van hydrops is complex en nog niet geheel duidelijk, het is aannemelijk dat endotheelschade hierbij een belangrijke rol speelt. Als geen behandeling wordt gegeven zal uiteindelijk sterfte optreden door hypoxie en cardiale decompensatie.

Het is goed mogelijk om afhankelijk van de zwangerschapsduur de foetus in de baarmoeder een bloedtransfusie te geven of na 34 weken een electieve geboorte te plannen, zodat de noodzakelijke behandeling neonataal kan plaatsvinden.

4.6.2 Gevolgen van bloedafbraak bij de pasgeborene

Naast de bloedarmoede en bloedafbraak hebben pasgeborenen met HZFP ook verhoogde concentraties van bilirubine in het bloed. Tijdens de zwangerschap kan het ongeconjugeerde bilirubine dat ontstaat ten gevolge van de bloedafbraak de placenta passeren en in de circulatie van de moeder terechtkomen. Haar lever zorgt dan voor de conjugatie, waarna het bilirubine wordt afgevoerd (zie § 3.1.2). Na de geboorte is de pasgeborene aangewezen op de eigen lever. Voor het conjugatieproces is een enzym nodig dat pasgeborenen meestal nog niet in voldoende mate bezitten. Omdat het bilirubine niet snel genoeg geconjugeerd en uitgescheiden kan worden, stijgt de concentratie van het niet-geconjugeerde bilirubine in het bloed en in de weefsels waardoor de pasgeborene in de eerste dagen na de geboorte geel kan gaan zien. Dit is na normaal verlopen zwangerschappen een vaak voorkomend en vrij onschuldig verschijnsel.

Als er sprake is van verhoogde bloedafbraak ten gevolge van erythrocytenimmunisatie, komt er een veel grotere hoeveelheid bilirubine vrij dan normaal. Hiertegen is de lever van de pasgeborene niet opgewassen, waardoor het ongeconjugeerde bilirubine meestal snel na de geboorte kan gaan stijgen. Binnen 6-12 uur na de geboorte kunnen snel stijgende bilirubineconcentraties soms al ernstige gevolgen hebben. Bilirubine is toxisch voor hersenweefsel. Door de bloed-hersen-barrière kan bilirubine bij volwassenen het hersenweefsel niet bereiken. De bloed-hersen-barrière is bij de pasgeborene echter nog enig tijd verhoogd doorlaatbaar. Bij voldragen pasgeborenen gedurende een dag of vijf, bij te vroeg geboren kinderen langer. Hierdoor kan het ongeconjugeerde bilirubine zich afzetten in het hersenweefsel. Dit beeld wordt kernicterus genoemd. Bij te vroeg geboren kinderen kan dit al bij lagere bilirubineconcentraties optreden. Er kan ernstig hersenletsel ontstaan en het kind kan overlijden. Overleeft het kind dit, dan kunnen ernstige neurologische verschijnselen en gehoorverlies resteren.



Figuur 4.3 MRI van kernicterus (beeld LUMC)

In het volgende hoofdstuk bespreken we welke mogelijkheden er zijn om zwangerschapsimmunisatie en daarmee hemolytische ziekte van de pasgeborene te voorkomen. Hoofdstuk 6 bespreekt monitoring en behandeling van moeder en kind indien toch zwangerschapsimmunisatie is ontstaan.

5. Zwangerschapsimmunisatie: preventie

In het verleden zijn maatregelen genomen om zwangerschapsimmunisatie te voorkomen, onder andere door het bloedtransfusiebeleid voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd hierop af te stemmen (§ 5.1). We bespreken in § 5.2 de Rhesus (D) profylaxe en nieuwe ontwikkelingen op dit gebied: de foetale RhD-typing. We besteden in § 5.3 aandacht aan het onderzoek naar non-Rhesus (D) IEA in het OPZI-project. In § 5.4 lichten we de toevoeging van de screening op het Rhc-antigeen aan het bevolkingsonderzoek PSIE toe. We besluiten het hoofdstuk in § 5.5 met een kort overzicht van de belangrijkste wijzingen in het bevolkingsonderzoek PSIE.

5.1 Primaire preventie: bloedtransfusiebeleid

Primaire preventie van hemolytische ziekte bij de foetus en/of pasgeborene (HZFP) betekent dat voorkomen moet worden dat de moeder antistoffen gaat vormen tegen bloedgroepantigenen die zij zelf niet bezit. Dit kan onder andere door het bloedtransfusiebeleid hierop af te stemmen. In Westerse landen wordt bloed altijd gematcht op ABO-bloedgroep en RhD-antigeen. In 1994 is in een CBO richtlijn al de aanbeveling opgenomen dat bij een bloedtransfusie aan vrouwen jonger dan 45 jaar de erythrocyten ook moeten matchen met het K-antigeen (van het Kell-bloedgroepsysteem). De helft van de ziekenhuizen matcht op eigen initiatief ook op Rhesus (c) en Rhesus (E). Uit de OPZI-studie (Birnie et al., 2006; Koelewijn, 2009) is gebleken dat een in het verleden ontvangen bloedtransfusie een risicofactor is voor het ontstaan van non-D-IEA, met name IEA tegen het Rhc-, RhE- en K-antigeen. De GezondheidsRaad (GR) doet in haar advies (2009) suggesties om bloedtransfusies aan vrouwen en meisjes in en vóór de vruchtbare leeftijd zodanig aan te passen dat dit risico wordt geminimaliseerd. De Minister reageerde op dit advies als volgt: 'Ik heb begrepen dat er terzake een nieuwe CBO richtlijn in voorbereiding is die in 2010 definitief zal worden. Ik zal het advies ter kennis brengen van genoemde partijen zodat bezien kan worden of het advies een plaats kan krijgen in de relevante richtlijnen'. Hoewel de GR adviseert 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, heeft het CBO geoordeeld dat de evidence voor het E-antigeen niet groot genoeg is en heeft het GR advies alleen overgenomen voor de antigenen c en K. Opgemerkt dient te worden dat in de praktijk al bij een aanzienlijk deel van de transfusies getransfundeerd wordt met c, E en K. Dit onderdeel van het GR advies valt buiten het bevolkingsonderzoek PSIE en we zullen hier in deze reader niet verder op in gaan.

5.2 D-IEA

Het RhD-antigeen is sterk immunogeen. RhD-immunisatie bij RhD-negatieve zwangeren leidde in het verleden tot veel problemen voor het kind. We bespreken welke preventieve

maatregelen er in het verleden zijn ingevoerd om de vorming van RhD-antistoffen (D-IEA) te voorkomen en welke nieuwe ontwikkelingen er zijn op dit gebied.

5.2.1 D-IEA profylaxe: tot nu toe

Postnatale profylaxe

Een manier om te voorkomen dat een RhD-negatieve zwangere antistoffen gaat vormen tegen RhD-positieve foetale erythrocyten in haar circulatie, is ervoor te zorgen dat deze erythrocyten weggevangen worden. Dit kan door de moeder immunoglobulinen toe te dienen die gericht zijn tegen het RhD-antigeen. De Engelsman Finn was de eerste die dit voorstelde. Uit onderzoek dat hiernaar werd verricht in Engeland en in de Verenigde Staten bleek dat deze immunoprofylaxe uiterst succesvol was.

In Nederland is in 1969 gestart met het postnataal toedienen van anti-RhD-immunoglobuline (anti-RhD-Ig) aan RhD-negatieve vrouwen die bevallen waren van een RhD-positief kind. Na de bevalling krijgt de moeder 1000 IE (Internationale Eenheden) anti-RhD-Ig toegediend om het ontstaan van D-IEA tegen te gaan en daarmee het optreden van HZFP tijdens een volgende zwangerschap te voorkomen. Door deze postnatale profylaxe kon het aantal pasgeborenen met hemolytische ziekte met meer dan 80% worden teruggebracht. Het nut van de postnatale profylaxe wordt algemeen onderschreven. Hoewel veertig jaar na de introductie het werkingsmechanisme nog niet compleet is ontrafeld, speelt waarschijnlijk vooral een snelle verwijdering van de met anti-RhD-Ig beladen RhD-positieve erythrocyten uit de circulatie van de moeder een rol.

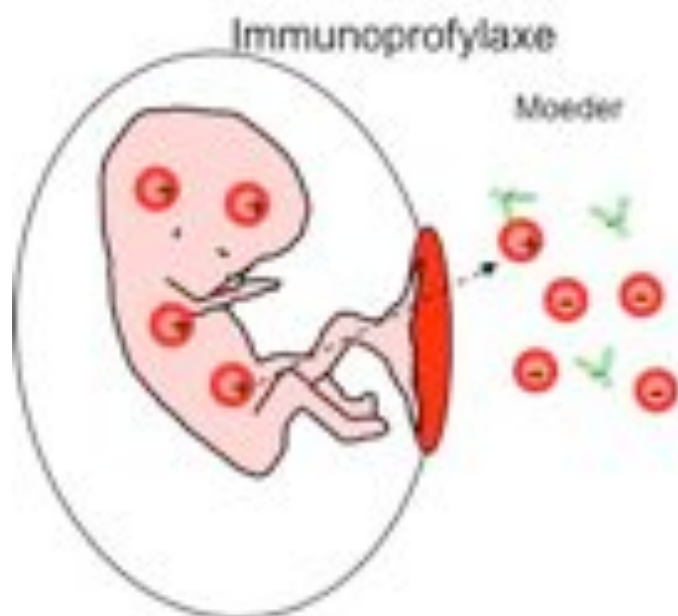


Fig. 5.1 Toegediende anti-RhD-Ig breken RhD-positieve erythrocyten afkomstig van het kind af voordat het immuunsysteem van de moeder zelf D-IEA gaat aanmaken.

Antenatale profylaxe

Ondanks deze postnatale profylaxe werden jaarlijks toch nog 175 – 200 vrouwen geïmmuniseerd door het RhD-antigeen. Eén van de oorzaken was dat vorming van D-IEA al

tijdens de zwangerschap op kan treden. Dit was de reden om in 1998 te starten met profylaxe vóór de geboorte, de antenatale profylaxe. Rond de 30^e zwangerschapsweek kregen alle RhD-negatieve zwangeren zonder levend geboren kind 1000 IE anti-RhD-Ig toegediend, en opnieuw na de bevalling als uit de navelstrengbloedbepaling was gebleken dat het kind RhD-positief was. In april 2008 is de beperkende voorwaarde (alleen aan vrouwen zonder levendgeboren kind) voor toediening van anti-RhD-Ig verlaten. Vanaf dat moment krijgen alle RhD-negatieve zwangeren antenataal anti-RhD-Ig toegediend.

Nadelen toediening anti-RhD-Ig

Aan de toediening van anti-RhD-Ig kleven de nodige bezwaren. Het is een bloedproduct en ondanks de strenge controle op bloedproducten is contaminatie met nog onbekende virussen of prionen niet uit te sluiten. Het is een ingewikkeld te produceren en duur product en er is wereldwijd een tekort aan anti-RhD-Ig. Donors moeten regelmatig geïmmuniseerd worden om de concentratie antistoffen in hun plasma hoog te houden. Sanquin maakt het product uit plasma van onbetaalde Nederlandse donors. Andere leveranciers maken gebruik van betaalde donors bij wie de virusveiligheid onzekerder is.

5.2.2 Foetale RhD-typering

Van alle RhD-negatieve zwangeren bevalt 40% van een RhD-negatief kind. Dat betekent dat zij momenteel onnodig antenataal anti-RhD-Ig krijgen toegediend in week 30. Indien de bloedgroep van het kind eerder bekend zou zijn, kan de antenatale toediening achterwege blijven als het kind RhD-negatief is.

In 1998 toonden Lo en collega's celvrij foetaal DNA aan in het serum van zwangere vrouwen. Vanaf een zwangerschapsduur van 4 à 5 weken is het aanwezig in het plasma van de moeder. De hoeveelheid stijgt van ongeveer 3,4% van het maternale totale plasma DNA in het eerste trimester tot 6,2% in het laatste trimester. Celvrij foetaal DNA is afkomstig uit cellen van de placenta. Het bestaat niet uit hele chromosomen, maar uit kleine stukjes DNA. Na de geboorte wordt het met een halfwaardetijd van 16 minuten snel verwijderd uit de circulatie van de moeder. Het celvrije DNA van de foetus kan voor meerdere doeleinden gebruikt worden, zoals de bepaling van het geslacht van het kind bij geslachtsgebonden aandoeningen en bepaalde genetische afwijkingen. Ook het RhD-genotype en daarmee de RhD-bloedgroep kan worden bepaald: de foetale RhD-typering. Hetzelfde geldt voor het foetale K-, Rhc, RhE en RhC (Van der Schoot, Ait Soussan et al. 2006).

De Minister heeft in juni 2010 op advies van de Gezondheidsraad besloten om de foetale RhD-typering op basis van celvrij foetaal DNA toe te voegen aan de PSIE. Wat dit betekent voor de logistieke uitvoering van de PSIE bespreken we in § 2.3. In de volgende paragrafen gaan we dieper op de achtergronden in. Achtereenvolgens bespreken we de betrouwbaarheid van de foetale RhD-typering (§ 5.2.3) en de evaluatie van de invoering van de foetale RhD-typering (§ 5.2.4). We besluiten met een toelichting op de ethische aspecten van dit DNA-onderzoek (§ 5.2.5).

5.2.3 Betrouwbaarheid foetale RhD-typering

De Gezondheidsraad (2009) schrijft in haar advies dat drie van de vier tot nu toe gepubliceerde onderzoeken naar de betrouwbaarheid van de foetale RhD-typering melding maken van discrepanties in de testuitslagen. De foetale RhD-typering wees in een enkel geval op een RhD-negatief kind terwijl bij de navelstrengbloedbepaling het kind RhD-positief bleek te zijn. Volgens de onderzoekers waren deze (kleine) discrepanties te wijten aan logistieke problemen bij de uitvoering van de screening. Het DNA was niet meer aantoonbaar door een te lange tijd tussen afname en analyse of door een te lage foetale DNA-concentratie.

5.2.4 Evaluatie invoering foetale RhD-typering

Bij de invoering van de foetale RhD-typering zal onderzoek gedaan worden naar de logistieke betrouwbaarheid van de bepaling. Gedurende een jaar bepaalt Sanquin Diagnostiek de RhD-bloedgroep van het kind in navelstrengbloed en vergelijkt de uitslagen met de resultaten van de foetale RhD-typering. Wanneer uit dit onderzoek blijkt dat de foetale RhD-typering ook logistiek betrouwbaar is, vervalt de bepaling van de RhD-bloedgroep in navelstrengbloed.

Lokale laboratoria bepalen dan alleen nog de RhD-bloedgroep in navelstrengbloed indien onverhoopt geen uitslag van een foetale RhD-typering beschikbaar is, of bij de geboorte van een meerling. Voor wat betreft de geboorte van een meerling meldt het Draaiboek PSIE (2011): indien twee kinderen RhD-positief zijn, krijgt de moeder twee ampullen anti-RhD-Ig toegediend. Indien drie of meer kinderen RhD-positief zijn, hangt het beleid af van de uitslag van de Kleihauer-test. Voor indicaties en doseringen verwijzen we naar de “Richtlijn Erythrocytenimmunisatie en Zwangerschap” (zie de NVOG-site: <http://bit.ly/fkE1e4>).

5.2.5 Ethische aspecten

Het (laten) verrichten van prenataal onderzoek roept ethische vragen op, zeker als het gaat om DNA-onderzoek. Bij de foetale RhD-typering wordt gebruik gemaakt van foetaal DNA. De term ‘DNA onderzoek’ kan bij zwangere vrouwen en hun partners vragen oproepen. Maar ethisch gezien verandert er niet veel ten opzichte van de huidige situatie. Het verschil is dat het tijdstip van de bepaling van de RhD-bloedgroep van het kind naar voren schuift: niet postnataal in het navelstrengbloed, maar prenataal in maternaal bloed. Het foetale DNA in het maternale bloed wordt alleen gebruikt voor de foetale RhD-typering. Onderzoek naar andere genetische kenmerken vindt niet plaats.

5.3 c-IEA

Ondanks de ante- en postnatale profylaxe treedt nog steeds ernstige HFZP op, voor een groot deel veroorzaakt door andere antigenen dan het RhD-antigeen. We bespreken hier onderzoek naar het vóórkomen van non-D-IEA en het besluit van de Minister om de

screening op c-IEA (ook wel anti-c of Rhc-IEA genoemd) toe te voegen aan het bevolkingsonderzoek PSIE.

5.3.1 OPZI-project

Omdat er destijds onvoldoende kennis beschikbaar was over de relevantie van non-D-IEA met betrekking tot het ontstaan van HZFP, is in 1998 een onderzoeksprogramma gestart naar non-D-IEA: de studie 'Opsporing en Preventie Zwangerschapsimmunisatie', ofwel de OPZI-studie (Birnie et al., 2006 en Koelewijn, 2009). Gedurende achttien maanden zijn alle zwangere vrouwen in Nederland onderzocht op de aanwezigheid van non-D-IEA (irregulaire erythrocytenantistoffen anders dan tegen het RhD-antigeen gericht), en de relatie hiervan met het optreden van HZFP. Ernstige HZFP die intra-uteriene transfusie, wisseltransfusie of bloedtransfusie in de eerste week na de geboorte noodzakelijk maakte, trad op bij 21 zwangerschappen (3,7% van de zwangerschappen met klinisch relevante non-D-IEA). De HZFP werd veroorzaakt door, in afnemende mate van voorkomen, antistoffen gericht tegen het K-antigeen (K-IEA), het Rhc-antigeen (c-IEA), het RhE-antigeen (E-IEA), of antistoffen van andere specificiteit.

In het kader van het PSIE-programma wordt het bloed van zwangere vrouwen rond de 12^e week al vanaf 1998 gescreend op IEA. Hiermee wordt echter niet de late antistofvorming gedetecteerd die op kan treden bij Rhc-incompatibiliteit. In de Nederlandse bevolking is 18% van de mensen Rhc-negatief. Vrouwen met bloedgroep Rhc-negatief die zwanger zijn van een Rhc-positief kind lopen het risico c-IEA te maken tijdens de zwangerschap. In de OPZI-studie werden in twee jaar tijd zeven gevallen van ernstige HZFP gevonden, waarvoor één of meer wisseltransfusies nodig waren, veroorzaakt door c-IEA. Deze IEA waren niet gevonden bij de screening in het eerste trimester, maar zijn kennelijk later in de zwangerschap ontstaan. Alle kinderen die door de screening waren opgespoord en behandeld werden tijdens de zwangerschap of post partum, waren een jaar na de geboorte allemaal gezond.

5.3.2 Invoering screening Rhc-bloedgroep en c-IEA

De Minister heeft in juni 2010 op advies van de Gezondheidsraad besloten om de bepaling van de Rhc-bloedgroep toe te voegen aan het bloedonderzoek rond week 12. Met ingang van 1 juli 2011 wordt het bloedonderzoek bij het eerste verloskundig consult uitgebreid met de bepaling van de Rhc-bloedgroep. Alle Rhc-negatieve zwangeren worden in week 27 gescreend op laat gevormde c-IEA (en andere IEA).

5.4 Samenvatting veranderingen in bevolkingsonderzoek PSIE

In hoofdstuk 2 gingen we uitgebreid in op de veranderingen in het bevolkingsonderzoek PSIE. Zie aldaar. We geven nogmaals hier een korte samenvatting.

Samengevat zal het screeningsprogramma ter preventie van erythrocytenimmunisatie er vanaf 1 juli 2011 als volgt uit zien (*de aanpassingen in het huidige beleid zijn cursief weer gegeven*):

Bloedonderzoek vroeg in de zwangerschap, in ieder geval voor week 13:

- Hepatitis B
- HIV
- Syfilis
- ABO-bloedgroep + screening op irregulaire erythrocytenantistoffen (IEA)
- Aanwezigheid RhD-antigeen
- *Aanwezigheid Rhc-antigeen.*

Vervolgacties Rhc-negatieve zwangeren:

- *Screening op c-IEA (en andere IEA) in week 27 door Sanquin Diagnostiek.*

Vervolgacties RhD-negatieve zwangeren:

- Screening op D-IEA (en andere IEA) *in week 27*
- *Foetale RhD-typing in week 27*
- *Alleen RhD-negatieve zwangeren met RhD-positief kind krijgen antenataal in week 30 en postnataal anti-RhD-Ig toegediend*
- *Gedurende een overgangperiode van een jaar bepaalt Sanquin Diagnostiek bij kinderen van alle RhD-negatieve vrouwen de RhD-bloedgroep in navelstrengbloed.*

Tabel 5.1 Overzicht relevante data (bij benadering)

Week van	Wat
1 juli 2011	Start bepaling Rhc door lokale laboratoria. Start foetale RhD-typing door Sanquin Diagnostiek.
half september 2011	Start evaluatieperiode invoering foetale RhD-typing: navelstrengbloedbepaling door Sanquin Diagnostiek
begin oktober 2011	Einde oude situatie: navelstrengbloedbepaling door lokale laboratoria vervalt
half oktober 2011	Start screening op c-IEA (en andere IEA) bij Rhc-negatieve zwangeren door Sanquin Diagnostiek
half oktober 2012	Einde evaluatieperiode invoering foetale RhD-typing. Sanquin Diagnostiek stopt met navelstrengbloedbepaling indien voldaan wordt aan vooraf gestelde criteria.

6. Zwangerschapsimmunisatie: monitoring en behandeling

Ondanks de in het vorige hoofdstuk beschreven preventieve maatregelen, zal bij een aantal zwangeren toch erythrocytenimmunisatie optreden. Dit kan leiden tot ernstige hemolytische ziekte bij de foetus en pasgeborene (HZFP). Door de introductie van de screening op irregulaire erythrocytenantistoffen (IEA) worden de meeste risicozwangerschappen tijdig geïdentificeerd en is verdere monitoring van de foetus mogelijk. In potentieel ernstige gevallen vindt vanuit de 2^e lijn verwijzing plaats naar het landelijk referentiecentrum voor foetale diagnostiek en behandeling in Leiden (LUMC).

Voor meer informatie over het beleid indien IEA zijn gevonden, verwijzen we naar de “Richtlijn Erythrocytenimmunisatie en Zwangerschap” (zie de NVOG-site: <http://bit.ly/fkE1e4>). De beslisboom uit deze richtlijn vindt u in bijlage 2 van dit document.

In het onderstaande gaan we nader in op een aantal te nemen stappen.

6.1 Laboratoriumonderzoek

Bepalen klinisch belang van de antistoffen

Wanneer het lokale laboratorium bij het eerste bloedonderzoek (bij voorkeur vóór week 13) IEA vindt, wordt het bloed naar Sanquin Diagnostiek of BIBO verstuurd (het 27^e weeks onderzoek op IEA gaat rechtstreeks naar Sanquin Diagnostiek). Als zij de aanwezigheid van antistoffen bevestigen, zal het klinisch belang van de antistoffen moeten worden vastgesteld. Dit gebeurt door:

1. het bepalen van de specificiteit van de antistoffen;
Onderzocht wordt of het om IgG- of IgM-antistoffen gaat en tegen welk antigeen de antistoffen gericht zijn;
2. het bepalen van de aan-of afwezigheid van het betreffende antigeen bij de vader;
Als het betreffende antigeen niet aanwezig is bij de vader, kan het kind dit antigeen niet geërfd hebben. Het loopt dan ook geen risico op het krijgen van HZFP. Als de vader homozygoot is voor het antigeen wordt aangenomen dat ook de foetus antigeen-positief is. Als de vader heterozygoot is, is een foetale typering geïndiceerd.
3. het bepalen van de concentratie van de antistoffen in matернаal plasma;
De kans op versnelde bloedafbraak bij de foetus neemt meestal toe als de antistofconcentratie bij de moeder stijgt.
4. het vaststellen van de hemolytische activiteit met behulp van de ADCC test.
Om na te gaan in welke mate de antistoffen van de moeder in staat zijn de erythrocyten van het kind af te breken, wordt gebruik gemaakt van de Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity test (ADCC test). Dit is een in vitro test om de hemolytische activiteit van de antistoffen te meten.

Foetale bloedgroeytyping

Indien de vader heterozygoot is voor het bloedgroeyantigeen waartegen de maternale antistoffen gericht zijn kan foetale bloedgroeytyping plaatsvinden. Dit gebeurt in het bloed van de moeder met behulp van celvrij foetaal DNA materiaal. Dit is betrouwbaar gebleken voor RhD-, c-, C- en E-antigenen, en voor K. Andere antigenen kunnen nu nog alleen bepaald worden in DNA materiaal van de foetus in het vruchtwater.

Verwijzing

Zodra vaststaat dat het om antistoffen gaat met een verhoogd risico op HZFP en dat het kind met zekerheid positief is of positief kan zijn voor het betreffende antigeen, moet een verwijzing naar de tweede lijn (gynaecoloog) overwogen worden, met name als het gaat om RhD-, K- of Rhc-antistoffen. Een verwijzing is zeker geïndiceerd als de uitslagen van de laboratoriumtesten boven de afkappingen zijn (zie schema in Bijlage 2).

Ook in geval van zeldzame antistoffen tegen antigenen met een zeer hoge frequentie in de populatie (hoog frequent antigeen (HFA)) dient altijd doorverwezen te worden naar de tweede lijn om tijdig te kunnen anticiperen op eventuele transfusieproblematiek. Voor mensen met antistoffen tegen een HFA kan het zeer lang duren voordat compatibele donorerythrocyten beschikbaar zijn.

Voor meer informatie over het te volgen beleid verwijzen we naar de “Richtlijn Erythrocytenimmunisatie en Zwangerschap” (zie de NVOG-site: <http://bit.ly/fkE1e4>).

6.2 Monitoren van de foetus

De monitoring is gericht op het detecteren van symptomen van foetale anemie als gevolg van hemolyse.

Vruchtwater onderzoek

In het verleden kon dit alleen worden gedaan door herhaald het bilirubinegehalte in het vruchtwater te meten (methode volgens Liley). Hierbij werd vaak 1-2 wekelijks een vruchtwaterpunctie verricht, met een bijbehorend risico op complicaties.

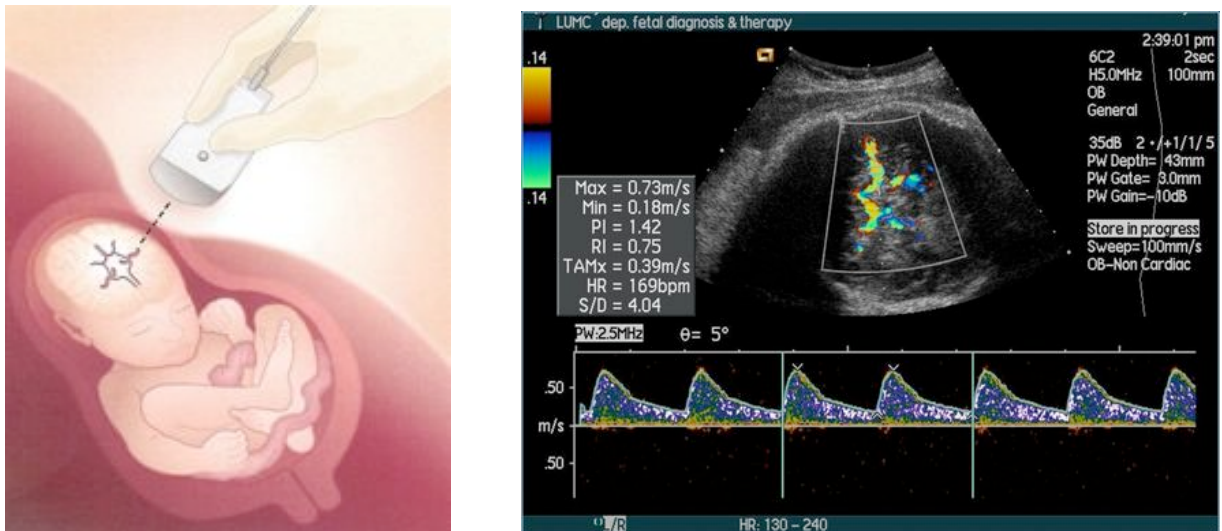
Echoscopie

Echoscopie was in de beginjaren vooral gericht op de detectie van foetale hydrops. Hydrops is echter een late manifestatie van ernstige foetale anemie met een minder goede prognose. Ontwikkelingen in de echoscopie hebben ertoe geleid dat tegenwoordig ook vroege tekenen van foetale anemie kunnen worden opgespoord. Bij hemolytische ziekte is meestal sprake van een vergroot hart (cardiomegalie) en van een vergroting van lever en milt (hepato- en splenomegalie). Maar metingen van deze organen blijken onvoldoende sensitief en specifiek voor het identificeren van ernstige foetale anemie.

Doppler

Vanaf de jaren '90 is in toenemende mate gebruik gemaakt van Dopplermetingen voor de diagnostiek van foetale anemie. De anemische foetus heeft een relatief snelle bloedstroom door een toename van de cardiac output (CO) van het hart en een afname van de viscositeit van het bloed. Het meest betrouwbaar is de meting van de piekstromsnelheid in de middelste hersenslagader (arteria cerebri media, ACM), met een sensitiviteit van 88% en een

specificiteit van 82% (Oepkes et al., 2006). Het is inmiddels aangetoond dat ACM Doppler foetale anemie minstens even betrouwbaar voorspelt als de klassieke bilirubine- bepaling in het vruchtwater (Oepkes et al. 2006). Voor de diagnostiek van foetale anemie wordt daarom tegenwoordig uitsluitend gevaren op de Dopplermetingen.

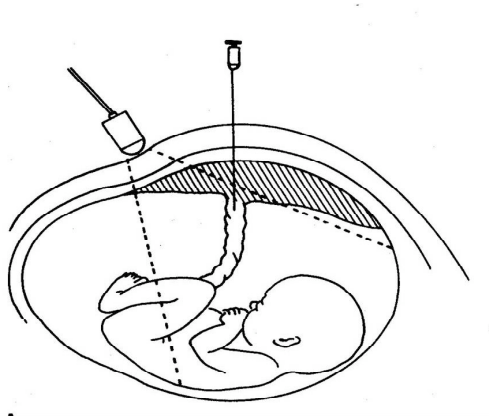


Figuur 6.1 Doppler meting van een arteria cerebri media (ACM) (beeld LUMC)

Het monitoren van risicozwangerschappen vindt vaak in eerste instantie plaats in een tweedelijns centrum. Volgens de NVOG Richtlijn 'Erythrocytenimmunisatie en Zwangerschap' worden patiënten voor medebehandeling verwezen naar het landelijk referentiecentrum (Leids Universitair Medisch Centrum, LUMC) afhankelijk van de aard van de immunisatie, de antistoftiters en de ADCC-uitslagen. In alle gevallen van twijfel is directe verwijzing naar Leiden mogelijk.

6.3 Intra-uteriene bloedtransfusie

Intraperitoneale foetale bloedtransfusies worden in Nederland toegepast vanaf 1965. De intravasculaire techniek bleek effectiever bij jonge zwangerschappen en in geval van hydrops. Het is in Nederland de ingreep van eerste keuze sinds 1987. Alleen indien een reële verdenking bestaat op foetale anemie wordt een intra-uteriene bloedtransfusie gepland. Een intra-uteriene bloedtransfusie is mogelijk vanaf circa 16 weken zwangerschapsduur. Bij deze ingreep wordt eerst foetaal bloed afgenomen voor het bepalen van het foetale hemoglobinegehalte. Als sprake is van anemie volgt direct de intra-uteriene transfusie. Voor dit doel wordt meestal de vena umbilicalis (navelstrengader) aangeprikt. Dit is mogelijk via de navelstrengwortel (navelstrengpunctie) of direct in de foetale lever. De ingreep wordt uitgevoerd onder echoscopische beeldvorming. In Nederland past alleen het LUMC deze ingreep toe.



Figuur 6.2 Navelstrengpunctie onder echoscopische beeldvorming (beeld LUMC)

Bij een intra-uteriene transfusie krijgt het kind erythrocyten toegediend die negatief zijn voor het antigeen waar de maternale IEA tegen gericht zijn. Bovendien zijn er strenge aanvullende eisen aan dit donorbloed om verdere antistofvorming bij de moeder te voorkomen en om een voor de foetus optimaal en veilig bloedproduct te geven.



Figuur 6.3 Intra-uteriene transfusie onder echoscopische beeldvorming (beeld LUMC)

Complicaties

De kans op levensbedreigende complicaties bij deze ingreep is 1 – 2% (van Kamp et al., 2005). Door technische aanpassingen blijkt de ingreep in de laatste decennia steeds veiliger te zijn geworden en is het reëel om het huidige risico op procedure-gerelateerde sterfte te schatten op circa 0,5%. Het gaat dan bijvoorbeeld om hematomen of bloedingen, waardoor foetale nood kan ontstaan. Bij een zeer jonge zwangerschapsduur (<20 weken) bestaat er wel een grotere kans op ernstige complicaties dan later in de zwangerschap. Bij een gevorderde zwangerschapsduur kan in geval van ernstige complicaties besloten worden om het kind via een spoedkeizersnede geboren te laten worden.

6.4 Na de geboorte: fototherapie

In de zestiger jaren werd ontdekt dat pasgeborenen met geelzucht ‘opbleekten’ als ze in de zon gelegd werden (Koppe et al., 2002). Uit onderzoek bleek vervolgens dat het ongeconjugeerde bilirubine onder invloed van licht met een bepaalde golflengte (430-490 nm), omgezet kan worden in een wateroplosbare stof die zonder conjugatie via de gal het lichaam kan verlaten. Dit leidde tot de ontwikkeling van de fototherapielamp, een lichtbak met zes à acht fluorescentielampen. De huidige betere fototherapielampen zijn enkelvoudige halogene spots, waarmee intensievere fototherapie gegeven kan worden. Fototherapie kan ook worden gegeven in de vorm van een lichtmatje, een soort matras waar het kind op ligt (biliblanket).

Bij hemolytische ziekte van de pasgeborene dient direct na de geboorte gestart te worden met intensieve fototherapie, omdat het bilirubinegehalte snel kan stijgen. Dit houdt in dat een zo groot mogelijk huidoppervlak door fototherapielampen beschenen moet worden: het kind ligt zonder kleding en luier op een biliblanket en wordt beschenen door maximaal vier spots. Door intensieve fototherapie kan een wisseltransfusie mogelijk voorkomen worden. Nadelige gevolgen van fototherapie op de korte termijn, zoals verstoring van de temperatuurregulatie en van de vochtbalans, zijn niet ernstig en voor een belangrijk deel onder controle te houden. Om beschadiging van het netvlies door het felle licht te voorkomen worden de ogen van het kind beschermd met een maskertje. Voor meer informatie verwijzen we naar de Richtlijn “Preventie, diagnostiek en behandeling van hyperbilirubinemie bij de pasgeborene, geboren na een zwangerschapsduur van meer dan 35 weken.” van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (zie <http://bit.ly/hisFkC>).



Figuur 6.4 Fototherapie (beeld LUMC)

6.5 Na de geboorte: wisseltransfusie en immunoglobulinen

Ondanks intensieve fotherapie kan het bilirubinegehalte in het bloed dusdanig hoog worden, dat een wisseltransfusie noodzakelijk is. Bij ongeveer 15% van alle pasgeborenen met hemolytische ziekte, is tenminste één wisseltransfusie nodig. Met een wisseltransfusie wordt het bloed van het kind in kleine porties gewisseld voor bloed van een donor. Meestal wordt gewisseld met een hoeveelheid bloed die ongeveer tweemaal zo groot is als het circulerend volume van de baby. Dit gebeurt via een katheter die aangelegd wordt in een ader van de navelstreng.

Door een wisseltransfusie worden het bilirubine en de hemolytische antistoffen verwijderd en kan tevens een eventuele bloedarmoede gecorrigeerd worden.

In ervaren handen is een wisseltransfusie een vrij veilige ingreep. Complicaties die kunnen ontstaan zijn met name gerelateerd aan problemen die kunnen optreden met de katheter in de navelstrengader, zoals infecties, trombose en bloedingen.

Intraveneuze immunoglobulinen (IVIG)

Vanwege de complicaties die een wisseltransfusie kan hebben, is naar een alternatief gezocht. Theoretisch zou de toediening van intraveneuze immunoglobulinen (IVIG) wisseltransfusies kunnen voorkomen. IVIG verminderen het aantal circulerende hemolytische antistoffen bij de pasgeborene. In de praktijk worden IVIG regelmatig gegeven bij falen van fotherapie, om een wisseltransfusie te voorkomen. Uit twee recent afgeronde, nog niet gepubliceerde gerandomiseerde studies (één uit het LUMC en één uit Brazilië) blijkt echter dat het preventief geven van IVIG aan de pasgeborene met hemolytische ziekte geen vermindering geeft van het aantal wisseltransfusies. IVIG worden dan ook niet geadviseerd. Dit advies komt overeen met de conclusie van een Cochrane meta-analyse over dit onderwerp (Alcock en Liley, 2002).

6.6 Na de geboorte: bloedtransfusie

Bloedarmoede kan, zeker na intra-uteriene en/of neonatale transfusies, blijven bestaan tot 3 maanden na de geboorte. Het advies is derhalve om de eerste 3 maanden het hemoglobine (Hb) gehalte minimaal 1 keer per week te blijven controleren. In het begin wordt bloedarmoede met name veroorzaakt door hemolyse als gevolg van de antistoffen van de moeder die zich nog in de circulatie van het kind bevinden.

Wanneer later nog een anemie bestaat, komt dit vooral doordat de werking van het beenmerg van het kind onderdrukt is na meerdere bloedtransfusies. Dit vraagt om terughoudendheid met bloedtransfusies om de eigen aanmaak van rode bloedcellen te stimuleren. Bloedtransfusies worden dan ook meestal pas gegeven als het Hb-gehalte daalt onder de 5 mmol/l of als het kind symptomen van bloedarmoede heeft. Ongeveer 85% van de kinderen die behandeld zijn met intra-uteriene transfusies heeft één of meerdere bloedtransfusies nodig in de eerste drie maanden na de geboorte. Mogelijk kan een behandeling met recombinant erythropoëetine, dat de aanmaak van erythrocyten stimuleert, ook de latere bloedtransfusies reduceren. Dit behoort vooralsnog echter niet tot de standaardbehandeling omdat de effectiviteit hiervan in studieverband verder onderzocht moet worden.

6.7 Resultaten van de behandeling

Sinds de introductie van de intra-uteriene bloedtransfusie is de overlevingskans van foetussen met een anemie als gevolg van verhoogde bloedafbraak aanzienlijk toegenomen tot >95%. Bij start van de intra-uteriene behandeling bij een zwangerschapsduur van <20 weken is de uitkomst iets minder gunstig met een overleving van circa 80%. De meeste series geven aan dat de uitkomst van de foetus met hydrops ook minder gunstig is, vooral als de hydrops persisteert ondanks correctie van de anemie. Waarom de hydrops soms niet verdwijnt ondanks een succesvolle bloedtransfusie, is onbekend. Een hypothese is dat endotheelbeschadiging van de vaatwanden een rol speelt.

Bij meer dan 90% van de aangedane en intra-uterien behandelde kinderen zal de ontwikkeling normaal verlopen. Wanneer deze risicokinderen adequaat worden behandeld (met intensieve fotherapie en wisseltransfusie) worden de klassieke gevolgen van een kernicterus nog maar zelden tot nooit gezien (zie § 4.6).

7. Referenties

Alcock GS, Liley H. Immunoglobulin infusion for isoimmune haemolytic jaundice in neonates. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 3. Art. No.: CD003313. DOI: 10.1002/14651858.CD003313

Berg HM van den, Kneepkens CMF, van Oostrom CG, Peters M, Tamminga RYJ (redactie). Werkboek kinderhematologie. Sectie kinderhematologie van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde. Amsterdam: VU Uitgeverij, 2001

Birnie E, Bonsel GJ, Haas M de, Koelewijn JM, Schoot CE van der, Vrijkotte TGM. OPZI-studie, Opsporing en Preventie Zwangerschapsimmunisatie. Evaluatie van de IEA-screening. Evaluatie van de antenatale anti-D- profylaxe. Amsterdam: Sanquin Bloedvoorziening / Afd. Sociale Geneeskunde, AMC, 2006.

Draaiboek Prenatale Screening Infectieziekten en Erythrocytenimmunisatie. RIVM/Centrum voor Bevolkingsonderzoek, 2011.

Te downloaden van www.rivm.nl/pns/downloads/bloedonderzoek

Finning K, Martin P, Summers J, Massey E, Poole G, Daniels G (2008). 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*; 336: 816-818

Gezondheidsraad. Zwangerschapsimmunisatie door rode bloedcellen. Den Haag: Gezondheidsraad, 2009; publicatienr. 2009/04. ISBN 978-90-5549-753-9.

Te downloaden van: <http://bit.ly/aN23Ej>.

International Society of Blood Transfusion. Table of blood group systems. August 2008.

Zie: <http://bit.ly/czI9Hq>

Kamp IL van, Klumper FJ, Meerman RH, Oepkes D, Scherjon SA, Kanhai HH. (2004).

Treatment of fetal anemia due to red cell alloimmunization with intrauterine transfusions in the Netherlands, 1988-1999. *Acta Obstet Gynecol Scand*; 83(8): 731-7.

Kamp IL van, Klumper FJ, Oepkes D, Meerman RH, Scherjon SA, VandenBussche FP, Kanhai HH. (2005). Complications of intrauterine intravascular transfusion for fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol*; 192(1): 171-7.

Koelewijn JM, de Haas M, Vrijkotte TG, Bonsel GJ, Van der Schoot CE. One single dose of 200 microgram 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): 1721-9.

Koelewijn JM. Detection and prevention of pregnancy immunisation: the OPZI study. Thesis. Amsterdam: AMC-UvA, 2009.

Te downloaden van: <http://dare.uva.nl/record/292195>

Koppe JG e.a. Neonatologie. Houten/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum. 2002.

Kumar, S, Regan F (2005). "Management of pregnancies with RhD alloimmunisation." *BMJ*; 330(7502): 1255-1258.

Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Brief aan de Tweede Kamer over standpunt advies zwangerschapsimmunisatie, dd 30 juni 2010. <http://bit.ly/f0D8y0>

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK). "Richtlijn Preventie, diagnostiek en behandeling van hyperbilirubinemie bij de pasgeborene, geboren na een zwangerschapsduur van meer dan 35 weken." 2008. Zie de NVK-site <http://bit.ly/hisFkC>.

Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG). "Richtlijn Erytrocytenimmunisatie en Zwangerschap." 2009. Zie de NVOG-site: <http://bit.ly/fkEle4>.

Oepkes D, Seaward PG, Vandenbussche FP, Windrim R, Kingdom J, Beyene J, Kanhai HH, Ohlsson A, Ryan G (2006). DIAMOND Study Group. Doppler ultrasonography versus amniocentesis to predict fetal anemia. *N Engl J Med*; 13; 355: 156-64

Overbeeke MAM, Vreeswijk NJ, Ligthart PC, Meulenbroek AJ. Erythrocytenserologie. Amsterdam: Sanquin, 2009.

Schoot CE van der, Ait Soussan A, et al. (2006). "Non-invasive antenatal RHD typing." *Transfusion Clinique et Biologique* 13(1-2): 53-57.

Smits-Wintjens VEJ, Walther FJ, Lopriore E. (2008). Rhesus haemolytic disease of the newborn: Postnatal management, associated morbidity and long-term outcome. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*; 13: 265-271.

Wright CF, Chitty LS. (2009). Cell-free fetal DNA and RNA in maternal blood: implications for safer antenatal testing. *BMJ*; 339: 161-164.

www.sanquin.nl

Bijlage 1: Totstandkoming van het document

Conceptversies van deze reader zijn besproken in de werkgroep Deskundigheidsbevordering. Deze werkgroep bestaat uit deskundigen afkomstig uit kringen van betrokken professionals en betrokken organisaties. Ook specialisten van het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) werkten mee aan de totstandkoming van dit document. Na de eindadvisering door de programmacommissie PSIE is de reader opgeleverd.

Leden van de werkgroep Deskundigheidsbevordering

Mw. M.A.M. Overbeeke	Sanquin
Mw. J.M. Koelewijn	uit de kring van verloskundigen (KNOV)
Mw. Y. Wijnands	medisch adviseur RIVM-RCP
Dhr. G. Weijman	medisch adviseur RIVM-RCP
Mw. L. Castricum	medisch adviseur RIVM-RCP
Mw. F. Abbink	programmacoördinator PSIE
Mw. L. Jabaaij	adviseur PSIE

Meelezende leden

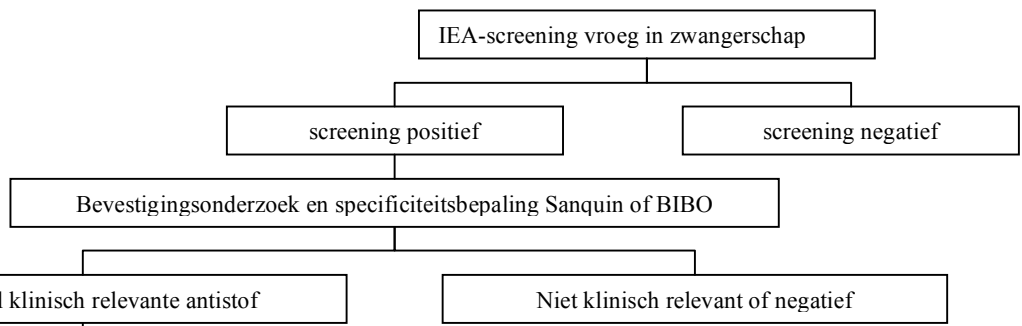
Dhr. C.M. Hackeng	uit de kring van klinisch chemici (NVKC)
Mw. M. Jansen	RIVM-RCP
Dhr. M.G.A.J. Wouters	uit de kring van gynaecologen (NVOG)

Bijlage 2: Beslisboom NVOG voor beleid bij IEA

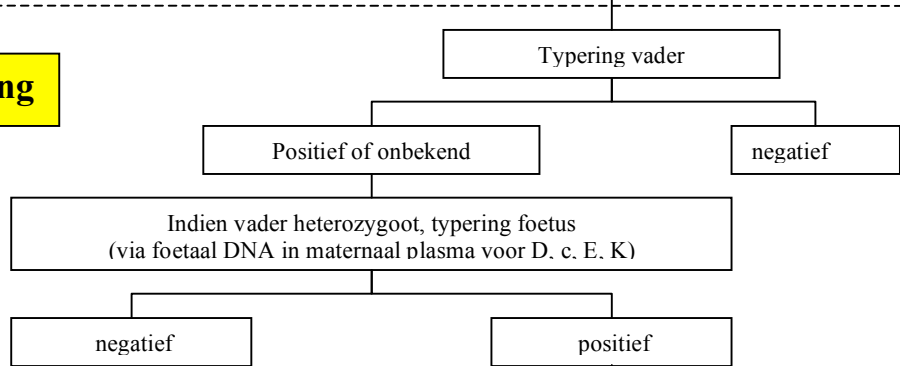
Voor meer informatie, zie de “Richtlijn Erytrocytenimmunisatie en Zwangerschap.” (2009) van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie.

Zie de NVOG-site (<http://bit.ly/fkEle4>) > perinatologie > “Richtlijn Erytrocytenimmunisatie en Zwangerschap” > Diagnostiek > ADCC-test > figuur 1.

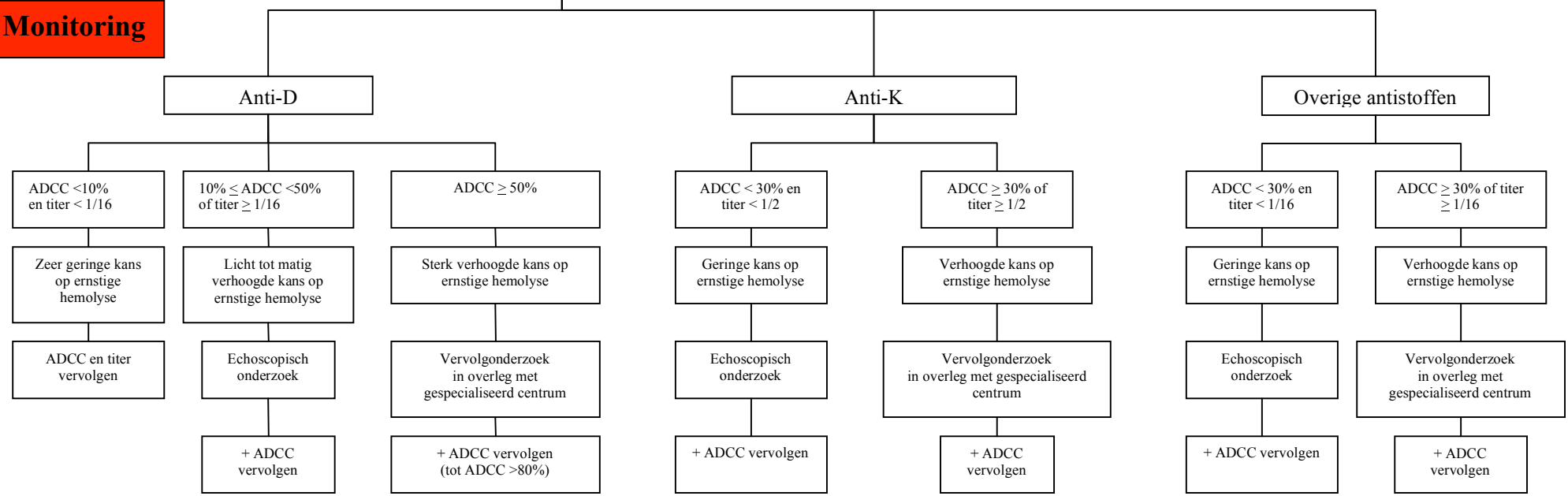
I. Screening



II. Typering



III. Monitoring





Anneke Meuwese-Jongejeugd, Lea Jabaaij, Frithjofna Abbink

In samenwerking met:

Marijke Overbeeke (Sanquin Diagnostiek)

Joke Koelewijn (KNOV)

Inge van Kamp (LUMC)

Vivianne Smits-Wintjens (LUMC)

Enrico Lopriore (LUMC)



Zwangere vrouwen krijgen bij het eerste verloskundig consult (bij voorkeur vóór week 13) bloedonderzoek aangeboden: de zogenaamde Prenatale Screening Infectieziekten en Erytrocytenimmunisatie (PSIE). Met ingang van 1 juli 2011 wijzigt de screening op *erytrocytenimmunisatie*:

- Het eerste bloedonderzoek wordt uitgebreid met de bepaling van de Rhesus (c)-bloedgroep (Rhc). Alle Rhc-negatieve zwangeren worden in week 27 gescreend op laat gevormde c-IEA (en andere IEA).
- Alle Rhesus (D)-negatieve (RhD) zwangeren krijgen in week 27 een foetale RhD-typing aangeboden. Alleen vrouwen met een RhD-positief kind krijgen in week 30 antenataal anti-D toegediend. De routinematige RhD-typing in navelstrengbloed vervalt op termijn.

Deze wijzigingen hebben ingrijpende gevolgen voor de logistieke uitvoering en te nemen vervolgstappen. Het Centrum voor Bevolkingsonderzoek van het RIVM organiseert daarom in het voorjaar van 2011 landelijke bijscholingsbijeenkomsten voor de betrokken beroepsgroepen. Ook komt een e-learning cursus beschikbaar (zie www.rivm.nl/pns/scholing).

Deze reader dient als naslagmateriaal en bevat informatie over de achtergronden en logistieke gevolgen van deze wijzigingen.

Dit is een uitgave van:

**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**

Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl

maart 2011