

Drs. JM Koelewijn^{1 2} Dr. TGM Vrijkotte², Dr. M. de Haas¹, Dr. CE van der Schoot^{1 2}, Prof. Dr. GJ Bonsel²

¹Sanquin Resesarch at CLB, Immunohematologie Experimenteel en Landsteiner Laboratorium,
²Academisch Medisch Centrum, Public Health & Epidemiology
correspondentie: mj.koelewijn@sanquin.nl

Trefwoorden: hemolytische ziekte van de pasgeborene, irregulaire erythrocytenantistoffen, screening, zwangerschap

Opsporing en preventie zwangerschapimmunisatie: resultaten uit de OPZI-studie

Achtergrond

Sinds 1 juli 1998 worden alle zwangeren in Nederland bij de eerste controle rond de 12^e week van de zwangerschap gescreend op de aanwezigheid van irregulaire erythrocytenantistoffen (IEA). Deze screening is, in navolging van veel andere landen, ingevoerd om kinderen die risico lopen op IEA-gerelateerde hemolytische ziekte van de pasgeborene (HZP) in een vroege fase op te sporen. Als de behandeling tijdig kan plaatsvinden, verminderen de morbiditeit en mortaliteit^{1 2}. De eerste bloedbepaling in het kader van de IEA-screening vindt decentraal plaats in ziekenhuislaboratoria, streeklaboratoria en huisartsenlaboratoria. Na een positieve screening wordt specificiteitsonderzoek meestal (> 95%) verricht door Sanquin Diagnostiek te Amsterdam of het Bijzonder Instituut voor Bloedgroepenonderzoek (BIBO) te Groningen.

De IEA-screening werd ingevoerd, hoewel niet iedereen overtuigd was van het nut hiervan. Vergelijkend onderzoek ontbrak, en mogelijk wogen het extra werk en de geïnduceerde onrust bij zwangeren niet op tegen de mogelijke vermindering van morbiditeit en mortaliteit^{3 4}. De Minister van VWS zegde een grondige evaluatie van het screeningsprogramma toe, die door CLB/Sanquin en AMC in overleg met partijen werd uitgevoerd. De dataverzameling voor deze evaluatie is op 1-9-2002 van start gegaan als onderdeel van het OPZI (opsporing en preventie zwangerschapimmunisatie)-onderzoek. Het onderzoek richt zich op de effectiviteit van de screening voor andere dan anti-D-IEA, in dit stuk verder non-Rh-D-IEA genoemd.

Onderzoeksvragen

De primaire vraag is: leidt IEA-screening in Nederland tot vermindering van morbiditeit en mortaliteit ten gevolge van non-rhesus-D-IEA ten opzichte van de situatie zonder screening? Vragen die in dit abstract aan de orde komen zijn:

- Wat is de prevalentie van non-Rh-D-IEA en hoe sensitief is de screening?
- Welke non-Rh-D-IEA veroorzaken (ernstige) HZP en zijn dus relevant?

Voorlopige resultaten van het eerste studiecohort worden gepresenteerd.

Methoden

Gedurende 2 perioden van 9 maanden (1-9-2002 tot 1-6-2003 en 1-10-2003 tot 1-7-2004) zijn alle zwangeren in Nederland met potentieel klinisch relevante non-Rh-D-IEA (IEA die in theorie tot HZP kunnen leiden, omdat placentapassage mogelijk is en het betreffende bloedgroepantigeen bij de foetus tot expressie kan komen) geïnccludeerd in een case-control studie. De cases werden geïdentificeerd via de laboratoria die het specificiteitsonderzoek uitvoeren.

Bij het eerste cohort zwangeren werden tevens random controles geselecteerd, afkomstig uit dezelfde verloskundige praktijk als de case en met ongeveer hetzelfde tijdstip van aanmelding voor prenatale zorg. Gegevens werden verzameld over risicofactoren en over zwangerschap, baring en kinderlijke uitkomst. Navelstrengbloed werd afgenomen in het kader van de studie. De dataverzameling vond plaats via de verloskundige zorgverlener, door telefonisch contact met de zwangere en via de kinderarts.

Om de sensitiviteit van de IEA-screening na te gaan in termen van percentage opgespoorde gevallen van ernstige HZP door non-rhesus-D-IEA, werd een case gedefinieerd als sterfte ten gevolge van HZP of de noodzaak tot een intra-uteriene (IUT) en/of postnatale transfusie (PNT)

binnen 1 week na de geboorte, en werd bij alle maatschappen gynaecologie (respons 100%) en kindergeneeskunde (respons 90%) geïnventariseerd of er in 2003 cases van ernstige HZP t.g.v. non-rhesus-D-IEA waren opgetreden, die niet al bij het OPZI-onderzoek bekend waren.

Resultaten

Kenmerken eerste cohort (inclusie 1-9-2002 tot 1-6-2003)

Er werden via de laboratoria 507 cases gevonden met potentieel klinisch relevante IEA en 200 cases met anti-M of -N-IEA van de IgM-klasse. Deze IEA kunnen in theorie tijdens de zwangerschap switchen naar IgG en daarmee klinisch relevant worden. Dit is echter tijdens de studieperiode niet gebeurd.

Voor de case-controlstudie werden 458 vrouwen (respons 90%) met potentieel klinisch relevante non-Rh-D-IEA geïncludeerd en tevens 69 vrouwen met anti-M/-N-IEA van de IgM-klasse. Voor risicofactoranalyse werden 968 controles geïncludeerd, van wie 413 vrouwen werden opgenomen in de follow-up studie.

Prevalentie

De prevalentie van klinisch relevante non-rhesus-D-IEA bedroeg 507/150.000 (uitgaande van 200.000 zwangerschappen per jaar) = 0.33%. Bij 31 vrouwen werden meerdere IEA gevonden; in totaal 586 IEA (tabel 1). Anti-E, anti-K en anti-c kwamen het meest voor. Bij 221 cases was de vader negatief voor alle antigenen waartegen de moeder antistoffen had, zodat 286 vrouwen at risk waren voor een kind met HZP (0.19%). De aanwezigheid van klinisch relevante IEA was voor 68% (311/458) vrouwen niet bekend vóór de zwangerschap.

Tabel 1. IEA-specificiteiten bij screening (1-9-2002 to 1-6-2003) en typering partner

<i>Typering partner</i>	<i>negatief</i>	<i>heterozygoot</i>	<i>homozygoot</i>	<i>niet verricht</i>	<i>Totaal</i>
<i>IEA-specificiteit</i>	<i>aantal (%)</i>	<i>aantal (%)</i>	<i>aantal (%)</i>	<i>aantal (%)</i>	<i>aantal (%)</i>
anti-E	69 (41)	80 (48)	9 (5)	9 (5)	167 (28.5)
anti-K	115 (83)	17 (12)	3 (2)	3 (2)	138 (23.5)
anti-c	5 (6)	33 (40)	40 (48)	6 (7)	84 (14.3)
anti-C(w)	48 (91)	4 (8)	1 (2)	0 (0)	53 (9.1)
anti-Fy(a)	10 (23)	25 (57)	9 (21)	0 (0)	44 (7.5)
anti-S	8 (24)	15 (46)	5 (15)	5 (15)	33 (5.6)
anti-Jk(a)	0 (0)	14 (61)	9 (39)	0 (0)	23 (3.9)
anti-C	1 (6)	10 (60)	6 (35)	0 (0)	17 (2.9)
anti-Co(b)	5 (83)	0 (0)	0 (0)	1 (17)	6 (1.0)
anti-Kp(a)	4 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (0.7)
anti-Wr(a)	4 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (0.7)
anti-e	0 (0)	0 (0)	2 (67)	1 (33)	3 (0.5)
Andere	2 (15)	3 (23)	4 (31)	4 (31)	13 (1.7)
Total	271 (46)	201 (34)	86 (15)	28 (5)	586 (100)

Kinderlijke uitkomsten

Van de 458 geïncludeerde cases met klinisch relevante non-Rh-D-IEA bevielen er 446 na de 24e week van 454 levende kinderen. De 69 vrouwen met anti-M/-N bevielen van 69 levende kinderen. Van de 413 controles bevielen 410 vrouwen van 419 levende kinderen.

Ernstige HZP door non-rhesus-D-IEA trad op bij 13/286 kinderen at risk (4.5%). Bij 3 kinderen waren IUT's (2 tot 4) nodig, 2 maal wegens anti-K en 1 maal wegens anti-c. Ook was er ernstige

