

Vergaderjaar 2008–2009

**29 323**

**Prenatale screening**

**Nr. 70**

## **BRIEF VAN DE MINISTER VAN VOLKSGEZONDHEID, WELZIJN EN SPORT**

Aan de Voorzitter van de Tweede Kamer der Staten-Generaal

Den Haag, 20 juli 2009

Hierbij bied ik u mijn reactie aan op het advies over zwangerschapsimmunisatie door rode bloedcellen dat de Gezondheidsraad mij op 26 maart 2009 heeft aangeboden<sup>1</sup>.

### **1. Het PSIE programma**

Ons land kent een landelijk bevolkingsonderzoek waarbij alle zwangere vrouwen rond de twaalfde week van hun zwangerschap een bloedonderzoek krijgen aangeboden genaamd «Prenatale Screening Infectieziekten en Erythrocytenimmunisatie (PSIE)». In het PSIE programma wordt het bloed van de zwangere onderzocht op bloedgroep, Rhesus D-factor, irregulaire erythrocytenantistoffen (IEA) en op de infectieziekten syfilis, hepatitis B en hiv.

Doel van dit bloedonderzoek is om een aantal ernstige aandoeningen bij het ongeboren en het pasgeboren kind te voorkomen alsmede problemen bij eventuele vervolgzwangenschappen.

Het RIVM/Centrum voor Bevolkingsonderzoek is, in opdracht van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, verantwoordelijk voor de aansturing en de coördinatie van de landelijke bevolkingsonderzoeken waaronder ook dit programma valt.

### **2. Adviesaanvraag**

In 2000 heeft de toenmalige minister van VWS de Gezondheidsraad verzocht om een advies over de preventie van zwangerschapsimmunisatie door rode bloedcellen.

De adviesvraag richt zich dus niet op het gehele PSIE programma maar beperkt zich tot het onderdeel zwangerschapsimmunisatie. Dat is het verschijnsel waarbij zwangere vrouwen antistoffen (IEA) vormen tegen voor hen vreemde rode bloedcellen, bijvoorbeeld als gevolg van een zwangerschap of een bloedtransfusie. Als deze antistoffen uit het bloed van de moeder bijvoorbeeld via de placenta in de bloedbaan van het kind

<sup>1</sup> Ter inzage gelegd bij het Centraal Informatiepunt Tweede Kamer.

komen kan er bloedafbraak bij het kind plaatsvinden. Dat kan vervolgens leiden tot ernstige Hemolytische Ziekte van de Foetus en het Pasgeboren kind (HZFP). Er zijn veel verschillende antistoffen bekend. De bekendste is de Rhesus D-antistof. Andere veelvoorkomende IEA zijn anti-E, anti-K (Kell) en anti-c.

Nadat het adviestraject in overleg is stilgelegd omdat aan andere adviesonderwerpen een hogere prioriteit moest worden gegeven, is aan de Gezondheidsraad op 28 maart 2008 een actualisatie van de adviesvraag gestuurd met het verzoek om ook nieuwe ontwikkelingen te betrekken bij het advies. Een van die ontwikkelingen was de publicatie van de studie Opsporing & Preventie Zwangerschapsimmunisatie, de zogenaamde OPZI studie. De OPZI studie is een omvangrijke populatiestudie (2008) en bevat een evaluatie van de screening op IEA en van de antenatale anti-D-profylaxe.

De adviesvraag uit 2008 gaat over D-IEA en over niet-D-IEA en spitst zich toe op de volgende vragen:

- Zijn aanpassingen noodzakelijk ten aanzien van de screening op irregulaire erythrocytenantistoffen (IEA)?
- Zijn er mogelijkheden voor primaire preventie door aanpassing van het transfusiebeleid bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd?
- Zijn aanpassingen noodzakelijk ten aanzien van de antenatale anti-D profylaxe?
- Is het wenselijk om het programma uit te breiden met non-invasieve prenatale Rhesus-D-typering?

### **3. Het advies**

Op 26 maart 2009 heeft de Gezondheidsraad mij zijn advies aangeboden. De verschillende onderdelen van het advies worden hieronder besproken. De Raad baseert zijn advies in belangrijke mate op de resultaten van de OPZI studie.

#### *De screening op niet-D-irregulaire erythrocytenantistoffen (niet-D-IEA)*

De Raad beoordeelt de gezondheidswinst die met deze screening wordt behaald als belangrijk en beveelt een verbetering aan van dit onderdeel van het programma, te weten een selectieve screening alsmede een selectief vervolgonderzoek bij deze geselecteerde groep. Het advies komt erop neer dat alleen die vrouwen zouden moeten worden gescreend die een daadwerkelijk risico lopen op zwangerschapsimmunisatie ten gevolge van niet-D-IEA. Dat betreft de groep vrouwen die in het verleden een zwangerschap hebben doorgemaakt dan wel een bloedtransfusie hebben ontvangen.

Vervolgens beveelt de Raad aan alleen vervolgonderzoek uit te voeren bij vrouwen bij wie tijdens de screening c-IEA, E-IEA of K-IEA is aangetoond, volgens een stappenplan dat in het advies wordt beschreven.

Tot slot beveelt de Raad aan om bij de eerste screening van alle zwangeren ook de aanwezigheid van het c-antigeen te bepalen en vervolgens bij alle c-negatieve zwangeren (het betreft op jaarbasis in totaal ongeveer 36 000 vrouwen) de screening op c-IEA te herhalen in de 30e week van de zwangerschap om alsnog maatregelen te kunnen nemen bij eventuele laat ontstane vorming van c-IEA.

#### *Transfusiebeleid bij meisjes en vrouwen in en voor de vruchtbare leeftijd.*

Een van de belangrijke risicofactoren voor zwangerschapsimmunisatie en daarmee van HZFP als gevolg van niet-D-IEA is een in het verleden ontvangen bloedtransfusie. Daarom komt de Raad tot het advies om bij

bloedtransfusies van vrouwen in en voor de vruchtbare leeftijd tot 45 jaar erythrocyten te geven die compatibel zijn met betrekking tot de antigenen die deze veroorzaken, te weten de antigenen c, E en K. Voor een deel gebeurt dat al in de praktijk, maar nog niet in alle gevallen.

#### *Antenatale profylaxe*

In het huidige programma wordt bij alle zwangeren de Rhesus D-status bepaald. Alle D-negatieve zwangeren krijgen in de 30e week van de zwangerschap anti-D-immunoglobulinen (anti-D-Ig) toegediend om de vorming van D-irregulaire erythrocytenantistoffen tegen te gaan en daarmee HZFP te voorkomen. Direct na de geboorte van een kind van een D-negatieve moeder wordt vervolgens de Rhesus D-status van het kind bepaald via onderzoek van het navelstrengbloed (postnatale D-typering). Indien het kind D-positief is krijgt de moeder opnieuw, maar nu postnataal, anti-D-Ig toegediend. Deze maatregel beoogt de eerder gegeven profylaxe met anti-D-Ig te ondersteunen met als doel om immunisatie van de moeder en problemen die dat veroorzaakt bij een eventuele volgende zwangerschap te voorkomen.

In het kader van de OPZI studie zijn nu recente gegevens bekend over de effecten van de reeds in ons land toegepaste antenatale profylaxe. Op basis van deze gegevens concludeert de Gezondheidsraad dat het wenselijk en verantwoord is om de antenatale profylaxe te handhaven. Overigens is met de antenatale profylaxe de immunisatie en daarmee HZFP als gevolg van D-IEA niet geheel verdwenen. De Raad schaart zich in deze achter de aanbeveling van de OPZI studie dat op dit punt nog (gezondheids)winst behaald kan worden wanneer strakker de hand wordt gehouden aan de bestaande richtlijnen.

#### *Prenatale typering van het Rhesus D-antigeen*

In de huidige setting ontvangen, zoals hierboven aangegeven, alle D-negatieve vrouwen antenatale profylaxe terwijl alleen de D-negatieve vrouwen die zwanger zijn van een D-positief kind er baat bij hebben. In ons land krijgt ongeveer zestig procent van alle zwangere D-negatieve vrouwen een D-positief kind. Door vóór de geboorte de Rhesus D-status van het kind via bloedonderzoek van de moeder te bepalen, kan de Rhesus D-status van het ongeboren kind vast worden gesteld. Op basis hiervan kan de antenatale profylaxe selectief worden toegediend aan D-negatieve moeders die zwanger zijn van een D-positief kind. Het voordeel hiervan is dat een aanzienlijke groep zwangere vrouwen niet onnodig wordt blootgesteld aan een bloedproduct. Bovendien vindt er een kostenbesparing plaats van veertig procent van het huidige gebruik van anti-D-Ig dat vóór de geboorte wordt toegediend. Het gebruik van anti-D-Ig na de geboorte blijft ongewijzigd: de D-negatieve moeder van een D-positief kind krijgt profylaxe toegediend ter ondersteuning van de eerdere dosis. Bovendien kan met een goed functionerende prenatale typering de postnatale typering achterwege blijven. De Gezondheidsraad adviseert op basis van de resultaten van de OPZI-studie en ander literatuuronderzoek om deze prenatale typering in te voeren, maar vindt het wel wenselijk om gedurende een nader te bepalen periode beide typeringen naast elkaar te laten bestaan.

#### **4. Standpunt**

De Gezondheidsraad heeft de nieuwste inzichten en relevante kennis rondom zwangerschapsimmunisatie door rode bloedcellen op een rij gezet. Ik dank de Gezondheidsraad voor het advies. Mijn reactie op de hierboven beschreven aanbevelingen van de Raad luidt als volgt.

#### *De screening op niet-D-irregulaire erythrocytenantistoffen (niet-D-IEA)*

Met betrekking tot de huidige preventie van niet-D-irregulaire erythrocytenantistoffen (niet-D-IEA) stelt de Gezondheidsraad een selectieve screening en op basis daarvan een selectief vervolgonderzoek voor (zie 3.1).

De selectieve screening kan deel uitmaken van het PSIE programma, het selectieve vervolgonderzoek gebeurt buiten de kaders van het screeningsprogramma in de zorg. Ik beperk mij in mijn reactie tot het advies om een selectieve screening toe te passen bij vrouwen die al een zwangerschap hebben doorgemaakt of een bloedtransfusie hebben ontvangen. Het advies van de Raad op dit punt is wetenschappelijk gezien gefundeerd. Echter, mij is gebleken dat de uitvoering ervan nogal wat gevolgen heeft voor de organisatie en de vormgeving van het PSIE programma op dit onderdeel, aangezien het screeningsproces in meerdere opzichten een stuk complexer zou worden. Ondermeer betekent de selectieve screening een belasting van de anamnese en de voorlichting door de verloskundig hulpverlener. Ook stelt de selectie nadere eisen aan de deskundigheid van de verloskundig hulpverlener. Op niveau van het laboratoriumonderzoek zijn ook diverse aanpassingen noodzakelijk om de beoogde selectie adequaat te kunnen uitvoeren.

Ik heb het RIVM gevraagd om mij nader te adviseren over de maatregelen die nodig zijn om deze aanpassing op betrouwbare en doelmatige wijze in te kunnen voeren en over de haalbaarheid ervan. Op basis daarvan zal ik een definitieve afweging maken en een besluit nemen. Datzelfde geldt voor het advies van de Raad om een test naar de aanwezigheid van het c-antigeen toe te voegen aan de screening.

#### *Transfusiebeleid bij meisjes en vrouwen in en voor de vruchtbare leeftijd*

De aanbeveling over het transfusiebeleid (zie 3.2) adresseert Sanguin voor de bloedvoorziening en de ziekenhuizen voor de uitvoering. 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.

#### *Antenatale profylaxe en prenatale typering van het Rhesus D-antigeen*

Ik onderschrijf het advies ten aanzien van het invoeren van de prenatale typering (zie 3.4) in combinatie met de selectieve antenatale profylaxe (zie 3.3). Op basis van de door de Raad gepresenteerde gegevens lijkt deze aanpassing van het programma vooral voordelen op te leveren en zijn de nadelen van de prenatale typering op basis van de nu bekende testprestaties uiterst gering te noemen. Over de wenselijkheid om desondanks de postnatale D-typering tijdelijk te handhaven naast de antenatale D-typering en de vraag wat daarvoor een verstandige termijn zou zijn, wil ik mij nader beraden in overleg met het RIVM.

De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport,  
A. Klink