

Herhaalonderzoek bloedgroepantistoffen bij Rhesus c-negatieve zwangeren

Aan: de staatssecretaris Jeugd, Preventie en Sport (VWS)
Nr. 2025/11, Den Haag, 19 juni 2025

Gezondheidsraad



inhoud

Samenvatting	3	04 Doelgroep	20
01 Inleiding	6	4.1 Late antistofvorming bij eerste zwangerschappen	20
1.1 Achtergrond en adviesaanvraag	6	4.2 Doelgroepselectie	22
1.2 Commissie	6	4.3 Kosten	23
1.3 Werkwijze	7	4.4 Oordeel commissie	24
1.4 Leeswijzer	8	05 Advies	25
02 Hemolytische ziekte door bloedgroepantistoffen	9	Literatuur	26
2.1 Verloop ziekte	9	Commissie en geraadpleegd deskundigen	28
2.2 Vroege opsporing en behandeling	10		
2.3 Incidentie	11		
03 Evaluatie herhaalonderzoek	13		
3.1 Gezondheidswinst	13		
3.2 Nadelen	14		
3.3 Kosteneffectiviteit	16		
3.4 Postnataal screenen	17		
3.5 Oordeel commissie	18		



samenvatting

In Nederland krijgen alle zwangeren vroeg in de zwangerschap bloedonderzoek aangeboden. Een van de doelen van deze prenatale screening op infectieziekten en erytrocytenimmunisatie (PSIE) is om zwangerschapsimmunisatie door rode bloedcellen op te sporen. Dit betreft het verschijnsel waarbij zwangeren antistoffen aanmaken tegen de rode bloedcellen van het kind. Afbraak van rode bloedcellen bij het (ongeboren) kind kan leiden tot een ernstig ziektebeeld: hemolytische ziekte van de foetus en de pasgeborene (HZFP). Die ziekte kan ernstig verlopen en zelfs leiden tot overlijden. Met vroege opsporing en behandeling kan ernstige gezondheidsschade bij het kind voorkomen worden.

In het kader van de PSIE worden alle zwangeren rond de 12^e week van de zwangerschap gescreend op aanwezigheid van bloedgroepantistoffen. In week 27 van de zwangerschap krijgt een deel van de zwangeren bij wie in het eerste bloedonderzoek geen antistoffen zijn aangetroffen een herhaalonderzoek. Bij zwangeren met bepaalde bloedgroepen bestaat namelijk het risico dat ze later in de zwangerschap alsnog antistoffen aanmaken. Ook die laat gevormde antistoffen vormen een risico voor het kind.

Voor zwangeren met bloedgroep Rhesus c-negatief is het herhaalonderzoek in 2011 ingevoerd, op advies van de Gezondheidsraad. Nu er meer dan 10 jaar ervaring is opgedaan met dit herhaalonderzoek heeft het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de Gezondheidsraad gevraagd of het in huidige vorm voortgezet moet worden of beperkt moet worden tot tweede en volgende zwangerschappen. Bij eerste zwangerschappen komt late antistofvorming namelijk nauwelijks voor. De vaste commissie Screening rond zwangerschap en geboorte van de Gezondheidsraad heeft zich gebogen over de adviesvragen.



Doorgaan met het herhaalonderzoek

De commissie adviseert om door te gaan met het herhaalonderzoek naar bloedgroepantistoffen bij Rhesus c-negatieve zwangeren omdat het leidt tot aanmerkelijke gezondheidswinst voor het kind en de nadelen beperkt zijn.

De beschikbare wetenschappelijke gegevens laten zien dat het herhaalonderzoek het aantal gevallen van ernstige, blijvende ziekteverschijnselen door HZFP vermindert van gemiddeld 1 per jaar naar 0 per jaar. Daarnaast leidt het herhaalonderzoek tot minder belastende



behandelingen doordat gevallen van HZFP sneller na de geboorte aan het licht komen.

Het belangrijkste nadeel van het herhaalonderzoek op bloedgroep-antistoffen bij Rhesus c-negatieve zwangeren is dat sommigen van hen in het ziekenhuis bevallen of ingeleid worden terwijl dat achteraf gezien mogelijk niet nodig was geweest. Sinds de invoering van het herhaalonderzoek is dit voor ongeveer 4 zwangeren per jaar het geval.

Volgens de commissie weegt de te behalen gezondheidswinst daar ruimschoots tegenop. Ze beoordeelt de nut-risicoverhouding van het herhaalonderzoek dan ook als gunstig.

Verder blijven de kosten per gewonnen levensjaar in goede gezondheid onder een drempelwaarde van €50.000. Daarmee beoordeelt de commissie het herhaalonderzoek als kosteneffectief.

Doelgroep herhaalonderzoek inperken

Verder adviseert de commissie om de doelgroep voor het herhaalonderzoek te beperken tot Rhesus c-negatieve zwangeren die eerder zwanger zijn geweest. Volgens de commissie is het verantwoord om degenen die voor het eerst zwanger zijn niet mee te nemen in het herhaalonderzoek. Op grond van de gegevens die de commissie tot haar beschikking heeft over het herhaalonderzoek schat zij het risico op ernstige HZFP door late antistofvorming bij een eerste zwangerschap als

zeer laag in. Bij maximaal 15% van de Rhesus c-negatieve zwangeren bij wie in het herhaalonderzoek bloedgroepantistoffen werden aangetroffen was er mogelijk sprake van een eerste zwangerschap en in de meeste gevallen wezen de niveaus van antistoffen op een laag risico op HZFP.

Door de doelgroep in te perken wordt het herhaalonderzoek alleen aangeboden aan zwangeren voor wie het nut heeft. Dat is op individueel niveau gunstig en het verbetert de toch al gunstige nut-risicoverhouding van het herhaalonderzoek in zijn geheel. Dit is in overeenstemming met de redenering in het advies van de Gezondheidsraad uit 2009.

Een bijkomend voordeel van inperking van de doelgroep is dat het jaarlijks duizenden herhaalonderzoeken minder betekent en dus kosten bespaart (ongeveer €420.000 per jaar).

De selectie van de doelgroep zal moeten gebeuren op basis van informatie die wordt uitgevraagd bij de zwangere. De commissie adviseert om te vragen naar eerdere zwangerschappen ongeacht de duur, het verloop en de uitkomst. De commissie verwacht dat de kans dat een risicovolle zwangerschap wordt gemist op die manier het kleinst is.

Monitoring en onderzoek

De commissie adviseert tot slot om het programma goed te blijven monitoren en onderzoek te blijven doen naar de langetermijnvoordelen en -nadelen van de screening op bloedgroepantistoffen, inclusief het



herhaalonderzoek. Zij wijst erop dat de gezondheidswinst verder verhoogd kan worden met het verplaatsen van het herhaalonderzoek naar week 30 van de zwangerschap. Toekomstige ontwikkelingen in de PSIE creëren daar misschien een mogelijkheid voor.



01 inleiding

1.1 Achtergrond en adviesaanvraag

De Prenatale Screening Infectieziekten en Erytrocytenimmunisatie (PSIE) is een landelijk bevolkingsonderzoek waarbij zwangeren bloedonderzoek aangeboden krijgen. Het bloed wordt onderzocht op een aantal infectieziekten (hepatitis B, syfilis en hiv), op de bloedgroep en de aanwezigheid van bloedgroepantistoffen. Het doel van de screening op bloedgroepantistoffen is om zwangerschapsimmunisatie door rode bloedcellen op te sporen. Dit betreft het verschijnsel waarbij zwangeren antistoffen aanmaken tegen de rode bloedcellen van het kind. Deze zogeheten irregulaire erytrocytenantistoffen (IEA) kunnen leiden tot afbraak van rode bloedcellen waardoor het (ongeboren) kind een ernstig ziektebeeld ontwikkelt: hemolytische ziekte van de foetus en de pasgeborene (HZFP) genoemd. Die ziekte kan ernstig verlopen en zelfs leiden tot overlijden. Met vroege opsporing en behandeling kan ernstige gezondheidsschade bij het kind voorkomen worden.

In het kader van de PSIE worden alle zwangeren rond de 12^e week van de zwangerschap gescreend op aanwezigheid van IEA. In week 27 van de zwangerschap vindt het zogenaamde herhaalonderzoek plaats: zwangeren met bloedgroep Rhesus D-negatief en bloedgroep Rhesus c-negatief bij wie bij het eerste bloedonderzoek geen IEA zijn aangetroffen worden nogmaals gescreend. Bij deze zwangeren bestaat het risico dat

ze later in de zwangerschap alsnog IEA aanmaken. Ook deze late vorming van IEA kan leiden tot HZFP.

In Nederland biedt de overheid zwangeren sinds 1998 een screening aan op IEA in het eerste trimester. In 2011 is de bepaling van Rhesus c-antigeen in week 12 en het herhaalonderzoek in week 27 voor Rhesus c-negatieve zwangeren toegevoegd, op advies van de Gezondheidsraad.^{1,2}

Nu er meer dan 10 jaar ervaring is opgedaan met het herhaalonderzoek bij Rhesus c-negatieve zwangeren heeft het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) de Gezondheidsraad gevraagd of het in huidige vorm voortgezet moet worden of beperkt moet worden tot tweede en volgende zwangerschappen. Bij eerste zwangerschappen komt late antistofvorming namelijk nauwelijks voor.

Het ministerie vraagt ook advies over de toevoeging van de ziekte foetale en neonatale allo-immuuntrombocytopenie (FNAIT) aan de screening op bloedgroepantistoffen. Die vraag zal in een separaat advies worden beantwoord. De volledige adviesaanvraag staat op [gezondheidsraad.nl](https://www.gezondheidsraad.nl).

1.2 Commissie

Het advies is opgesteld door de vaste commissie Screening rond zwangerschap en geboorte van de Gezondheidsraad. De commissie



bestaat uit vaste leden met expertise op het gebied van de medische ethiek, kindergeneeskunde, klinische genetica, methodologie en het patiëntperspectief op genetische testen. Voor dit advies is de commissie aangevuld met deskundigen op het gebied van de gynaecologie en foetale therapie, verloskundige wetenschap, neonatologie en gezondheidseconomie. De samenstelling van de commissie en een overzicht van de geraadpleegd deskundigen is te vinden achter in dit advies.

1.3 Werkwijze

Over de implementatie van het herhaalonderzoek heeft de Gezondheidsraad al eerder geadviseerd aan de hand van de criteria voor verantwoorde screening.¹ Voor dit advies over voortzetting van het herhaalonderzoek hoeven niet alle criteria uit het kader opnieuw beoordeeld te worden. De commissie heeft de voor- en nadelen van het herhaalonderzoek voor Rhesus c-negatieve zwangeren in de huidige vorm geëvalueerd en verkend of het inperken van het herhaalonderzoek leidt tot een gunstiger verhouding tussen de voor- en nadelen. Ook heeft de commissie gekeken naar de kosteneffectiviteit van het herhaalonderzoek en naar alternatieven voor prenataal screenen. De commissie heeft de volgende vragen gehanteerd:

1. Leidt herhaalonderzoek naar IEA bij alle Rhesus c-negatieve zwangeren bij wie bij het eerste bloedonderzoek geen antistoffen werden aangetroffen tot een aanmerkelijke vermindering van de

gezondheidsschade door hemolytische ziekte van de foetus of pasgeborene?

2. Staan de nadelen van opsporing, diagnostiek en behandeling in een acceptabele verhouding tot de behaalde gezondheidswinst?
3. Is het herhaalonderzoek in huidige vorm kosteneffectief?
4. Is met postnataal screenen dezelfde gezondheidswinst te behalen?
5. Wat betekent het beperken van het herhaalonderzoek tot tweede en volgende zwangerschappen voor de nut-risicoverhouding en voor de kosteneffectiviteit?

Het advies is gebaseerd op de relevante medisch-wetenschappelijke literatuur over dit onderwerp. In het bijzonder is gebruikgemaakt van een wetenschappelijke studie naar de resultaten van de screening in Nederland in 2011 en 2012.³ Het doel van die studie was om het herhaalonderzoek te evalueren. Onderzoekers van Stichting Sanquin hebben de wetenschappelijke studieresultaten voor de commissie in een presentatie toegelicht. De onderzoekers hebben daarnaast uitleg gegeven over de bestaande screeningspraktijk, zoals de screeningstest en het behandelbeleid dat wordt gekoppeld aan bepaalde screeningsresultaten. Verder heeft de commissie gebruikgemaakt van de jaarlijkse monitoringsrapporten over de PSIE die opgesteld worden in opdracht van het Centrum voor Bevolkingsonderzoek van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM-CvB). Daarin worden de jaarlijkse aantallen gescreende zwangeren en verwijzingen gerapporteerd.



1.4 Leeswijzer

In hoofdstuk 2 wordt dieper ingegaan op HZFP door irregulaire antistoffen. In hoofdstuk 3 brengt de commissie de nut-risicoverhouding en de kosteneffectiviteit van het herhaalonderzoek in huidige vorm in kaart. Ook bespreekt de commissie postnatale screening op hyperbilirubinemie als mogelijk alternatief voor prenataal screenen op bloedgroepantistoffen. In hoofdstuk 4 gaat de commissie in op de mogelijke beperking van de doelgroep voor het herhaalonderzoek. Ten slotte formuleert de commissie in hoofdstuk 5 haar advies.



02 hemolytische ziekte door bloedgroepantistoffen

Wanneer een Rhesus c-negatieve zwangere antistoffen aanmaakt tegen de bloedgroep van het kind (zwangerschapsimmunisatie), loopt het kind een risico op hemolytische ziekte tijdens de zwangerschap en na de geboorte. Zwangerschapsimmunisatie, en daarmee het risico op ziekte voor het kind, kan niet voorkomen worden. Met vroege opsporing van bloedgroepantistoffen bij Rhesus c-negatieve zwangeren kan de gezondheidsschade bij het kind wel beperkt worden door monitoring en zo nodig behandeling tijdens de zwangerschap of kort na de geboorte. Op die manier kan ernstige blijvende restschade voorkomen worden.

2.1 Verloop ziekte

Incompatibele bloedgroepen

Bloedgroepen zijn classificaties van bloed op grond van de aan- of afwezigheid van bepaalde eiwitten (antigenen) op de buitenkant van rode bloedcellen (erythrocyten). De bekendste zijn de AB0-bloedgroep en de Rhesus-bloedgroep. Het Rhesus-systeem verwijst naar een specifiek antigeen – de Rhesus-factor – die wel (positief) of niet (negatief) aanwezig is op de rode bloedcellen van een individu. Rhesus D, (grote) C, (kleine) c en E zijn voorbeelden van antigenen binnen het Rhesus-systeem.⁴ Er zijn net zoveel antistoffen als bloedgroepen bekend, ruim 250 verschillende.⁵

Het classificeren van bloed op grond van bloedgroepsystemen is van essentieel belang bij bloedtransfusies, bij orgaandonaties en tijdens de zwangerschap.^{1,4} Uitwisseling van incompatibele bloedgroepen kan leiden tot ernstige gezondheidsschade door afbraak van rode bloedcellen (hemolyse). Het bloed van twee individuen is incompatibel wanneer de een positief en de ander negatief is voor een specifiek bloedgroep-antigeen. Antistoffen tegen bloedgroepen van het AB0-systeem komen van nature voor in het lichaam zonder dat daar blootstelling aan een incompatibele bloedgroep voor nodig is. Bijvoorbeeld, mensen met bloedgroep A maken spontaan anti-B-antistoffen aan. Dit worden regulaire antistoffen genoemd. Naast de regulaire bloedgroepantistoffen zijn er ook zogenaamde irregulaire bloedgroepantistoffen. Deze zogeheten IEA worden pas gevormd bij blootstelling aan een lichaamsvreemde bloedgroep, hoofdzakelijk door bloedtransfusies of zwangerschap. Anti-Rhesus c-antistoffen en anti-Rhesus D-antistoffen zijn voorbeelden van IEA.

Tijdens de zwangerschap bestaat het risico op ernstige schade bij het kind wanneer de zwangere negatief en het ongeboren kind positief is voor een specifiek bloedgroepantigeen.⁵ Dit wordt ook wel bloedgroep-antagonisme genoemd. Als de zwangere IEA heeft aangemaakt, loopt het kind een risico op gezondheidsproblemen tijdens de zwangerschap en na de geboorte. De overkoepelende naam voor dit ziektebeeld is HZFP.⁵ Of HZFP optreedt hangt af van de bloedgroep van de zwangere en het kind, de mate waarin de zwangere antistoffen tegen een bloedgroep heeft



aangemaakt en de activiteit van deze antistoffen. Niet alle zwangeren maken tijdens de zwangerschap (evenveel) irregulaire antistoffen aan. Rhesus D-negatieve en Rhesus c-negatieve zwangeren hebben een hoger risico op het aanmaken van IEA. De aanmaak van deze antistoffen treedt alleen op wanneer het bloed van de zwangere in contact is gekomen met een incompatibele bloedgroep van de foetus. Dit wordt sensibilisatie genoemd.²

Gezondheidsproblemen door HZFP

HZFP kan op 2 manieren leiden tot gezondheidsproblemen. Het kan om te beginnen bloedarmoede veroorzaken bij het ongeboren kind (anemie). Deze kan zo ernstig worden dat de zuurstofvoorziening van het hart tekortschiet en het kind vocht vasthoudt (hydrops foetalis). In heel ernstige gevallen sterft het kind voor de geboorte.⁵

Een tweede gevolg van HZFP is dat het bilirubinegehalte kan stijgen. Bilirubine is een afbraakproduct van rode bloedcellen. Voor de geboorte wordt bilirubine uitgescheiden via de placenta en heeft het kind er geen last van. Na de geboorte is het kind echter niet in staat een overmaat aan bilirubine te verwerken waardoor het gehalte bilirubine snel stijgt en er ernstige geelzucht (icterus) ontstaat. Bij een te hoog bilirubinegehalte kan kernicterus optreden, een ernstig ziektebeeld dat tot blijvende neurologische schade leidt. Lange termijn-restverschijnselen van kernicterus

zijn bijvoorbeeld een bewegings- of leerstoornis en problemen met het gehoor of gezichtsvermogen.⁶

2.2 Vroege opsporing en behandeling

De screening op IEA in het kader van de prenatale screening (PSIE) kent op dit moment twee stappen. De voorlichting over de PSIE wordt door een verloskundig zorgverlener verricht. Rond week 12 wordt bij alle zwangeren die in hebben gestemd met deelname aan de screening bloed afgenomen. Op het bloedmonster wordt de AB0-bloedgroep bepaald en of het Rhesus D-negatief of Rhesus c-negatief is. Ook wordt gescreend op de aanwezigheid van IEA. Op indicatie vindt een herhaalbloedonderzoek plaats in week 27 van de zwangerschap. Dat is het geval bij zwangeren die Rhesus D-negatief of Rhesus c-negatief zijn en bij wie (nog) geen bloedgroepantistoffen zijn aangetoond aan het begin van de zwangerschap. Deze zwangeren lopen een hoger risico om later in de zwangerschap alsnog antistoffen tegen de bloedgroep van het kind aan te maken. Wanneer er bij het onderzoek – ofwel het eerste bloedonderzoek ofwel het herhaalonderzoek – antistoffen worden gevonden, moet aanvullend onderzoek uitwijzen of de aangetroffen antistoffen een risico vormen voor de gezondheid van het kind. Als dat het geval is worden de antistoffen klinisch relevant genoemd.

Ongeveer 20% van de zwangeren in Nederland heeft bloedgroep Rhesus c-negatief.⁷ Dat komt neer op ongeveer 34.000 zwangeren per jaar.



Vanuit de monitorgegevens van de PSIE is bekend dat van de 34.236 Rhesus c-negatieve zwangeren in 2023, 91 (0,27%) een klinisch relevante IEA bij het eerste bloedonderzoek hadden. Vrijwel alle Rhesus c-negatieve zwangeren ondergaan een herhaalonderzoek in week 27 van de zwangerschap omdat slechts een klein aantal van hen bij het eerste bloedonderzoek antistoffen heeft. Het herhaalonderzoek leidt jaarlijks gemiddeld tot de opsporing van 35-55 extra zwangeren met klinisch relevante IEA (0,15%).

Rhesus c-negatieve zwangeren bij wie klinisch relevante IEA worden aangetroffen worden verwezen naar een gynaecoloog in het ziekenhuis. De behandeling bestaat niet uit één ingreep maar uit een set maatregelen, afgestemd op het klinisch beloop. Op dit moment wordt met alle betrokken beroepsgroepen een kwaliteitsnorm herzien waarin drie behandelroutes zijn vastgesteld voor drie risicogroepen (laag, midden, hoog) op HZFP. Op basis van de hoeveelheid antistoffen (titer) en de biologische activiteit van deze antistoffen (ADCC-test) wordt de zwangerschap ingedeeld in een van deze risicogroepen. Behandelingen kunnen plaatsvinden voor de geboorte van het kind (antenataal) en nadat het kind geboren is (post-nataal). Soms wordt ervoor gekozen om een kind eerder geboren te laten worden zodat behandeling tegen HZFP op tijd kan worden gestart.

In het geval van ernstige anemie is het mogelijk het kind al in de baarmoeder een of meerdere bloedtransfusies te geven (intra-uteriene

transfusie - IUT). Na de geboorte kan ernstige anemie bestreden worden door bloedtransfusie en/of het toedienen van ijzerpreparaten.

HZFP waarbij er sprake is van een te hoog gehalte aan bilirubine in het bloed (hyperbilirubinemie), kan behandeld worden met lichttherapie waarmee het bilirubinegehalte in het bloed wordt verlaagd. In ernstige gevallen van hyperbilirubinemie is een wisseltransfusie nodig waarbij het bloed van het kind wordt vervangen door nieuw bloed.

Voor zover de commissie bekend bestaat nergens ter wereld een landelijk, door de overheid aangeboden screeningsprogramma op bloedgroepantistoffen bij Rhesus c-negatieve zwangeren na het eerste trimester. In veel landen is het wel gebruikelijk om in de context van de klinische zorg te testen op IEA, maar dan alleen vroeg in de zwangerschap. In de richtlijn van de *British Committee for Standards in Haematology* is opgenomen dat alle zwangeren aan het begin van de zwangerschap en bij 28 weken getest moeten worden op alle IEA.^{8,9} De variatie tussen landen hangt volgens de commissie onder andere samen met praktijkverschillen in de zorg en de wijze waarop screeningsprogramma's op landelijk niveau georganiseerd zijn.

2.3 Incidentie

Voorafgaand aan de invoering van het herhaalonderzoek bij Rhesus c-negatieve zwangeren aan de PSIE werden alleen Rhesus D-negatieve zwangeren opnieuw gescreend. In die periode is gedurende 1,5 jaar in



kaart gebracht hoe vaak HZFP door andere antistoffen dan D-IEA (niet-D-IEA) voorkwam. Op basis van de resultaten van deze zogeheten OPZI-studie (zie kader) werd geschat werd dat bij 200.000 bevallingen per jaar er in totaal 11 kinderen een IUT of wisseltransfusie nodig zouden hebben als gevolg van HZFP door niet-D-IEA, waarvan 5 door c-IEA (alleen of in combinatie).^{5,10}

Resultaten OPZI-studie^{5,10}

- Bij 1 op 500 zwangerschappen niet-D-IEA met risico op HZFP
- 21 kinderen ernstig ziek door HZFP
 - 5 hadden een intra-uteriene transfusie (IUT) nodig;
 - 10 een wisseltransfusie na de geboorte;
 - 6 alleen een bloedtransfusie na de geboorte.

De 5 kinderen die een IUT nodig hadden zouden zonder deze behandeling nog in de baarmoeder zijn overleden of ernstig ziek ter wereld zijn gekomen.

Een studie uitgevoerd in Kroatië heeft over een lange periode (1993-2008) retrospectief de incidentie van HZFP onderzocht (n=1105).

Bij 1,3% van de zwangerschappen werden IEA gevonden, bij 0,2% ging het om niet-D-IEA. Er werden 19 gevallen van ernstige HZFP gevonden waarbij de screening aan het begin van de zwangerschap negatief was, waarvan 11 door niet-D-IEA en 7 van die 11 door c-IEA. In 10 van de 11 gevallen (91%) van ernstige HZFP was er sprake van een zwangere die eerder zwanger was geweest.¹¹



03 evaluatie herhaalonderzoek

Het herhaalonderzoek naar antistoffen bij Rhesus c-negatieve zwangeren voorkomt onomkeerbare gezondheidsschade bij kinderen. Dankzij het herhaalonderzoek komen ernstige restverschijnselen door HZFP als gevolg van IEA niet meer voor bij kinderen van gescreende Rhesus c-negatieve zwangeren. De belasting van het herhaalonderzoek voor de zwangeren is relatief beperkt. De commissie beoordeelt de nut-risicoverhouding van het herhaalonderzoek in de huidige vorm dan ook als gunstig. Tijdige behandeling levert volgens de commissie zoveel gezondheidswinst op dat het herhaalonderzoek daarmee kosteneffectief is.

3.1 Gezondheidswinst

Het primaire doel van het herhaalonderzoek op IEA bij Rhesus c-negatieve zwangeren is het vroeg detecteren van HZFP zodat er in een vroeg stadium kan worden gestart met behandeling. De gezondheidswinst van het herhaalonderzoek in week 27 is dus niet zozeer de vermindering van het aantal gevallen van HZFP, als wel de vermindering van ernstige, blijvende, gezondheidsschade door HZFP. Deze gezondheidswinst moet worden afgezet tegen de gezondheidswinst door behandeling van HZFP zonder screening. De vergelijking bestaat uit het aantal en het verloop van HZFP voor en na de invoering van het herhaalonderzoek voor Rhesus c-negatieve zwangeren in 2011.

HZFP bij Rhesus c-negatieve zwangeren tot 2011

In de OPZI-studie is in de periode 2003-2004 HZFP door andere antistoffen dan D-IEA in kaart gebracht. In deze periode zijn 5 kinderen met ernstige HZFP vanwege c-IEA geïdentificeerd die niet waren opgespoord bij het bloedonderzoek in het eerste trimester (3 alleen c-IEA; 2 c-IEA gecombineerd met E-IEA). Alle 5 kregen een wisseltransfusie. Een van de kinderen (c-IEA+E-IEA) had kernicterus en had op de leeftijd van 1 jaar ernstig blijvend hersenletsel. Een ander kind (alleen c-IEA) heeft een hersenbloeding gehad waarbij de prognose op 1 jaar nog onduidelijk was. Binnen de studie zijn geen gevallen van milde HZFP in kaart gebracht. Ook is niet bekend of het om eerste of volgende zwangerschappen ging.

HZFP bij Rhesus c-negatieve zwangeren vanaf 2011

Gedurende de eerste 2 jaren van het herhaalonderzoek (2011-2012) zijn gegevens geanalyseerd in het kader van wetenschappelijk onderzoek, zie kader (volgende pagina).³ In de studieperiode kwam ernstige, blijvende, gezondheidsschade door HZFP niet meer voor. Onder de 89 deelnemende zwangeren bij wie klinisch relevante IEA werden aangetroffen in het herhaalonderzoek, werden 2 gevallen van ernstige HZFP gevonden. Beide zwangerschappen werden vroegtijdig ingeleid. Hierbij ging het in beide gevallen om een niet-eerste zwangerschap. In 1 geval is overgegaan tot IUT en tot het vroegtijdig inleiden van de bevalling voor verdere behandeling. Na 2 maanden was het kind in goede conditie.



De geboorte van het andere kind werd ook vroegtijdig ingeleid, waarna bloedtransfusie werd gegeven.

Deze studie betreft slechts 2 screeningsjaren, maar gegevens uit een grote internationale klinische database over een langere periode (DIONYSUS-database, 2006 tot 2021) bevestigen het beeld dat sinds het Nederlandse herhaalonderzoek ernstige HZFP nog maar zelden voorkomt bij kinderen van Rhesus c-negatieve zwangeren, en dat als het voorkomt het kind vroegtijdig behandeld wordt.¹²

Ook als er (nog) geen sprake is van ernstige HZFP levert het herhaalonderzoek voordelen op. Extra alertheid bij zorgverleners lijkt te leiden tot sneller handelen waarmee meer ingrijpende behandelingen, zoals een wisseltransfusie of intensive care-opname, voorkomen worden. In de studie over 2011 en 2012 leidde het herhaalonderzoek bij sommige zwangeren tot de keuze om de bevalling (vroegtijdig) in te leiden en/of het kind op te nemen voor lichttherapie (zie kader). Veruit de meeste zwangeren (83%) bevielen spontaan.

Behandelingen van Rhesus c-negatieve zwangeren bij wie rond week 27 van de zwangerschap klinisch relevante IEA werden aangetroffen (n=89, periode 2011-2012)³

- Bij het herhaalonderzoek kwamen bij 99 van de 62.096 Rhesus c-negatieve zwangeren klinisch relevante IEA aan het licht.
- Van deze 99 gaven er 89 toestemming voor deelname aan de studie.
- Bij 74 van de 89 zwangerschappen (83%) was er sprake van een spontane bevalling. Daarvan werden 16 kinderen opgenomen, 15 van hen kregen lichttherapie.
- Bij 13 zwangerschappen (15%) werd de bevalling ingeleid na een voldragen zwangerschap. Daarvan werden 6 kinderen opgenomen, 5 van hen kregen lichttherapie.
- Bij 2 zwangerschappen (2%) werd de bevalling vroegtijdig ingeleid en werden de kinderen opgenomen. Het ene kind kreeg IUT en wisseltransfusie, het andere alleen lichttherapie en bloedtransfusie.

3.2 Nadelen

Aan screening zijn niet alleen voordelen (nut) verbonden, maar ook altijd nadelen (risico's van en belasting door het onderzoek). Het is van belang dat de verhouding tussen voordelen en nadelen gunstig is. Het belangrijkste voordeel is dat het herhaalonderzoek blijvende gezondheidsschade door ernstige HZFP voorkomt. De belangrijkste nadelen zijn het risico op overdiagnostiek en overbehandeling. Een ander nadeel is dat mogelijk niet alle risicovolle zwangerschappen worden opgespoord met het herhaalonderzoek.



Overdiagnostiek en overbehandeling

Niet alle IEA zijn klinisch relevant. In grofweg 30% tot 50% van de gevallen blijken de IEA die bij het herhaalonderzoek zijn aangetroffen na aanvullend onderzoek geen risico voor het kind te vormen. Er is dan sprake van overdiagnostiek: het aanvullende diagnostische onderzoek blijkt achteraf niet nodig te zijn geweest. De commissie beschouwt dit nadeel van overdiagnostiek door het herhaalonderzoek als relatief beperkt.

Een IEA die wel klinisch relevant blijkt te zijn, leidt niet per definitie tot HZFP bij het kind. Met het herhaalonderzoek wordt immers gescreend op een risicofactor voor ziekte, en niet op de ziekte zelf. Op grond van de hoeveelheid antistoffen (titer) en de biologische activiteit van deze antistoffen (ADCC-test) wordt het risico ingeschaald als laag, midden of hoog. In alle drie de risicogroepen wordt het kind tijdens en na de zwangerschap gemonitord op symptomen van HZFP. En alle drie de risicogroepen bevallen in het ziekenhuis. Vooral voor zwangeren in de laagrisicogroep bestaat de kans dat de monitoring en de ziekenhuisbevalling achteraf gezien niet nodig geweest blijkt te zijn.³ Dat wil nog niet zeggen dat er echt sprake is van overbehandeling. Zolang er uit de monitoring geen medische indicatie naar voren komt, zullen geen antenatale of postnatale behandelingen plaatsvinden. In de studie van Slootweg et al. heeft bij 67 van 89 zwangeren bij wie IEA werden aangetroffen geen behandeling voor HZFP plaatsgevonden.

Wat de commissie wel beschouwt als overbehandeling is het inleiden van de bevalling in het ziekenhuis op de uitgerekende datum terwijl dat achteraf gezien niet nodig zou zijn geweest. Uit de studie van Slootweg et al (2016) blijkt dat er in de eerste 2 jaar na invoering van het herhaalonderzoek 13 bevallingen zijn ingeleid na een voldragen zwangerschap. Van deze 13 kinderen ontwikkelden 8 geen HZFP.³ Het is echter onduidelijk of HZFP bij deze 8 voorkomen is door het inleiden van de bevalling. Aangezien het aantal inleidingen beperkt is en de potentiële winst groot, acht de commissie de negatieve gevolgen van mogelijke overbehandeling te overzien.

Overdiagnostiek en overbehandeling hebben niet alleen fysieke gevolgen. Een afwijkende screeningsuitslag kan veel stress opleveren, die in sommige gevallen achteraf onnodig blijkt te zijn geweest. De commissie ziet adequate voorlichting met duidelijke risicocommunicatie als een belangrijke factor in het verminderen van die stress.⁶

Gemiste zwangeren met late antistofvorming

De screeningstest op IEA kent een hoge sensitiviteit. Alle zwangeren die in week 27 van de zwangerschap een niet-afwijkende testuitslag hebben, hebben op dat moment geen klinisch relevante antistoffen. Er zijn vooralsnog geen gevallen bekend van HZFP bij Rhesus c-negatieve zwangeren die in het herhaalonderzoek zijn gemist. Toch bestaat de kans dat zwangeren met een verhoogd risico worden gemist. Theoretisch is het



namelijk mogelijk dat een zwangere pas na 27 weken zwangerschap waarneembare niveaus antistoffen aanmaakt. Bij het herhaalonderzoek is de test dan (nog) niet-afwijkend, maar de zwangere loopt wel een risico op bloedgroepantagonisme – en het kind daarmee op HZFP. Dit nadeel kan verkleind worden door het herhaalonderzoek later te verrichten, bijvoorbeeld rond week 30. Het herhaalonderzoek naar week 30 verplaatsen heeft volgens de commissie geen negatieve gevolgen voor de behandeling van zwangeren die al bij week 27 detecteerbare antistoffen hebben. In het geval een zwangere behandeld moet worden, vindt de behandeling pas plaats vanaf week 30 van de zwangerschap.⁶

Er is geen sluitend wetenschappelijk bewijs dat de effectiviteit van het herhaalonderzoek hoger is bij week 28, week 29 of week 30 van de zwangerschap. Theoretisch is het principe: hoe later, hoe beter met een grens bij 30 weken. Dat het herhaalonderzoek naar IEA bij Rhesus c-negatieve zwangeren op dit moment plaatsvindt in week 27 heeft een logistieke reden, namelijk aansluiting bij het herhaalonderzoek bij Rhesus D-negatieve zwangeren. Op dit moment is wetenschappelijk onderzoek gaande dat het herhaalonderzoek bij Rhesus D-negatieve zwangeren in de toekomst mogelijk overbodig maakt (foetale typering en behandeling ruim voor het derde trimester). Zonder Rhesus D-herhaalonderzoek dat per se bij 27 weken moet plaatsvinden, zou het herhaalonderzoek bij Rhesus c-negatieve zwangeren in principe verlaat kunnen worden.

3.3 Kosteneffectiviteit

Kosteneffectiviteit wil zeggen dat de kosten van opsporing, diagnostiek en behandeling in een acceptabele verhouding staan tot de gezondheidswinst die met de screening wordt bereikt. Binnen de OPZI-studie is vooraf gekeken naar de kosteneffectiviteit van een mogelijk herhaalonderzoek. De verwachting was dat het herhaalonderzoek bij Rhesus c-negatieve zwangeren 1,4 miljoen euro per jaar zou gaan kosten, inclusief de kosten van diagnostiek en behandeling.^{3,5} Bijna alle kosten zitten in de screening van zwangeren.⁵ De onderzoekers concludeerden dat het voorkomen van ernstige restverschijnselen door HZFP bij 1 kind 1,4 miljoen euro zou kosten (op basis van 1 geval per jaar). De auteurs zetten dat af tegen de 3 miljoen euro die elk kind zou hebben gekost als het niet op tijd behandeld was geweest.³ Daarmee beoordeelden de onderzoekers het herhaalonderzoek als kosteneffectief.

Op dit moment liggen de kosten van het herhaalonderzoek volgens het RIVM op 1,9 miljoen euro. De gezondheidswinst van het herhaalonderzoek, ten minste 1 voorkomen geval van ernstige en langdurige gezondheidsschade door HZFP, staat gelijk aan ongeveer 40 gewonnen levensjaren in goede gezondheid (QALYs: *quality adjusted life years*), zie kader (volgende pagina).¹³ Dat betekent een kosteneffectiviteitsratio van €47.500 per QALY. In de preventieve gezondheidszorg wordt aangehouden dat maatregelen kosteneffectief zijn als ze niet meer dan €50.000 euro per QALY kosten.¹⁴



Naast het voorkomen van ernstige, blijvende, restschade verwacht de commissie additionele baten van het tijdig behandelen van hyperbilirubinemie na de geboorte. Zonder screening zouden deze kinderen misschien geen (ernstige) restschade overhouden aan de ziekte, maar ze zouden wel kostbare behandelingen moeten ondergaan. Daarmee komt de commissie tot de conclusie dat het op tijd handelen bij HZFP bij kinderen van Rhesus c-negatieve zwangeren zoveel winst oplevert (zowel in QALYs als vermeden extra behandelingen) dat het herhaalonderzoek kosteneffectief is.

Gezondheidswinst herhaalonderzoek in QALYs

Het voorkomen van 1 geval van langdurige gezondheidsschade door HZFP staat gelijk aan ongeveer 40 QALYs. Die 40 QALYs zijn gebaseerd op de levensverwachting van kinderen die gezond geboren worden. Momenteel is die verwachting ongeveer 65 levensjaren in goede gezondheid. Aan gezonde levensjaren die in de toekomst geleefd worden wordt minder waarde toegekend dan aan gezonde levensjaren die nu worden geleefd. Om daar rekening mee te houden worden toekomstige levensjaren in goede gezondheid niet 1 op 1 vertaald naar QALYs. De afspraak is dat ze verdisconteerd worden met 1,5%. Een levensverwachting bij geboorte van 63 levensjaren in goede gezondheid wordt dan $63/1.5=42$ QALYs.¹³

3.4 Postnataal screenen

Het herhaalonderzoek leidt vooral tot gezondheidswinst voor de pasgeborene, namelijk door het voorkomen van ernstige hyperbilirubinemie en kernicterus. Dat roept de vraag op of die gezondheidswinst niet ook op een andere manier bereikt zou kunnen worden met minder nadelen of kosten. Een belangrijke voorwaarde voor verantwoorde screening is dat het de enige of beste manier is om de beoogde gezondheidswinst te bereiken. Dat is volgens de commissie op dit moment het geval. De huidige Nederlandse praktijk van vroege opsporing van pasgeborenen met kans op het ontwikkelen van ernstige hyperbilirubinemie biedt op dit moment geen volwaardig alternatief voor het herhaalonderzoek op bloedgroepantistoffen bij Rhesus c-negatieve zwangeren. Dat geldt ook voor de andere mogelijkheid, bilirubineonderzoek op navelstrengbloed van Rhesus c-negatieve zwangeren.

Screenen van alle pasgeborenen op hyperbilirubinemie

In Nederland wordt aanbevolen om aan de hand van voorafkansbepaling in te schatten of de pasgeborene een verhoogde kans heeft om ernstige hyperbilirubinemie te ontwikkelen. Die voorafkansbepaling gebeurt onder meer op basis van bepaalde medische informatie, zoals zwangerschapsimmunisatie. Deze taak ligt bij de zorgverlener die de bevalling begeleidt. De voorafkans op ernstige hyperbilirubinemie wordt echter vaak niet overgedragen. In de nieuwe Richtlijn hyperbilirubinemie wordt naast de voorafkans ook geadviseerd om de bilirubine-huidmeter te gebruiken bij iedere



pasgeborene met een bepaalde mate van gele verkleuring van de huid.¹⁵ Visuele beoordeling van de huid, een veel toepaste methode om de ernst van hyperbilirubinemie in te schatten, is namelijk niet betrouwbaar genoeg. De aanbeveling over de huidmeter is vooralsnog niet geautoriseerd door de beroepsvereniging van verloskundigen.¹⁵

De bilirubine-huidmeting wordt momenteel slechts zelden verricht bij pasgeborenen thuis. Uit data van een recente perinatale audit blijkt dat ernstige hyperbilirubinemie nog geregeld voorkomt in Nederland.¹⁶

Het bloed dat voor de hielprikscreening wordt afgenomen is niet geschikt voor postnatale screening op hyperbilirubinemie. Dit wordt tot 7 dagen na de geboorte afgenomen, terwijl het bilirubinegehalte voor die tijd al tot schadelijke hoogte kan stijgen.

Bilirubine-bloedonderzoek bij kinderen van Rhesus c-negatieve zwangeren

Een andere mogelijkheid om postnataal te screenen op hyperbilirubinemie is via bilirubinebepaling uit navelstrengbloed van Rhesus c-negatieve zwangeren (jaarlijks ongeveer 34.000 zwangeren). Om een volwaardig alternatief te kunnen zijn voor het herhaalonderzoek, zou het navelstrengbloedonderzoek jaarlijks ongeveer 34.000 keer verricht moeten worden, terwijl het herhaalonderzoek slechts leidt tot beleid bij ongeveer 50 zwangeren.⁷ Als alleen bloedonderzoek verricht zou worden op navelstrengbloed van zwangeren die eerder zwanger zijn geweest zou

het gaan om ongeveer 19.000 bevallingen (57% tweede of volgende zwangerschappen). Die 34.000 (of 19.000) bevallingen zouden allemaal in het ziekenhuis moeten plaatsvinden, omdat een bilirubinebepaling uit navelstrengbloed thuis geen optie is.

3.5 Oordeel commissie

De commissie is van oordeel dat het herhaalonderzoek naar antistoffen bij Rhesus c-negatieve zwangeren leidt tot aanmerkelijke gezondheidswinst voor het kind. De beschikbare wetenschappelijke gegevens suggereren dat het herhaalonderzoek het aantal gevallen van ernstige, blijvende ziekteverschijnselen door HZFP vermindert van 1 per jaar naar 0 per jaar. Voor de invoering van het herhaalonderzoek waren er 5 gevallen van ernstige HZFP (in een periode van 1,5 jaar). De betreffende kinderen werden behandeld, maar er was daarna bij ten minste 1 kind sprake van restschade.¹⁰ Na de invoering van het herhaalonderzoek zijn er in een periode van 2 jaar 2 kinderen met ernstige HZFP vroegtijdig – dat wil zeggen voordat de zwangerschap was voldragen – behandeld voor ernstige anemie. Deze kinderen hadden voor zo ver bekend geen restschade na behandeling.³

Naast het voorkomen van ernstige, blijvende, restschade door antenataal ingrijpen ziet de commissie de gezondheidswinst van het herhaalonderzoek vooral in het tijdig behandelen van hyperbilirubinemie na de geboorte. In de eerste twee jaar na invoering van het herhaalonderzoek



vonden geen wisseltransfusies meer plaats bij kinderen van gescreende Rhesus c-negatieve zwangeren. De commissie ziet dat als een indicator van de effectiviteit van de screening. Wisseltransfusies worden namelijk ingezet ter behandeling van ernstige hyperbilirubinemie, wanneer er mogelijk al sprake is van gezondheidsschade.

De commissie beoordeelt de nut-risicoverhouding van het herhaalonderzoek als gunstig. De gezondheidswinst weegt volgens de commissie ruimschoots op tegen het beperkte aantal zwangeren dat wordt ingeleid of bevalt in het ziekenhuis terwijl dat achteraf niet nodig was. Ook beoordeelt de commissie het herhaalonderzoek in zijn huidige vorm als kosten-effectief.

Volgens de commissie zou de gezondheidswinst gemaximaliseerd kunnen worden door het herhaalonderzoek later in de zwangerschap uit te voeren, bijvoorbeeld rond week 30. In de logistiek is het herhaalonderzoek bij Rhesus c-negatieve zwangeren op dit moment gekoppeld aan het herhaalonderzoek bij Rhesus D-negatieve zwangeren.

Huidige wetenschappelijke ontwikkelingen leiden er mogelijk toe dat het herhaalonderzoek bij Rhesus D-negatieve zwangeren binnenkort niet meer nodig is. Dat zou betekenen dat het herhaalonderzoek bij Rhesus c-negatieve zwangeren in principe verlaat zou kunnen worden.

Screenen van alle pasgeborenen op hyperbilirubinemie zou in principe dezelfde gezondheidswinst kunnen opleveren – en het herhaalonderzoek minder noodzakelijk kunnen maken – maar de huidige praktijk van post-natale vroege opsporing biedt op dit moment nog geen volwaardig alternatief voor prenataal screenen. In hoeverre het wenselijk is om de huidige praktijk van vroege opsporing van pasgeborenen met risico op hyperbilirubinemie te verbeteren, beschouwt de commissie als een vraag voor de betrokken beroepsgroepen.



04 doelgroep

Bij Rhesus c-negatieve zwangeren die voor het eerst zwanger zijn is het risico op gezondheidsproblemen door HZFP bij het kind verwaarloosbaar klein. Het herhaalonderzoek heeft voor deze groep dan ook weinig nut, terwijl screening altijd nadelen heeft. Het herhaalonderzoek zou verantwoord beperkt kunnen worden tot Rhesus c-negatieve zwangeren die eerder zwanger zijn geweest. Op die manier wordt het herhaalonderzoek alleen aangeboden aan de groep die er baat bij heeft.

4.1 Late antistofvorming bij eerste zwangerschappen

Het ministerie van VWS heeft gevraagd of het herhaalonderzoek verantwoord beperkt zou kunnen worden tot degenen die een eerdere zwangerschap hebben doorgemaakt. De gedachte daarachter is dat degenen die eerder een zwangerschap hebben doorgemaakt de grootste kans hebben om gesensibiliseerd te zijn (zie kader rechts). De aanname is dat de kans op antistofvorming – en dus het risico op ernstige ziekte of sterfte bij het kind – vrijwel uitgesloten is zonder sensibilisatie.

Om te beoordelen of het herhaalonderzoek verantwoord beperkt zou kunnen worden tot degenen die eerder zwanger zijn geweest heeft de commissie eerst bekeken of de aangenomen verwaarloosbare kans op antistofvorming zonder sensibilisatie voorafgaand aan de huidige zwangerschap ondersteund wordt door empirisch bewijs. Dat heeft zij

Risico op HZFP door IEA hoger bij tweede of volgende zwangerschappen

Sensibilisatie houdt in dat het bloed van de Rhesus c-negatieve zwangere in contact komt met een incompatibele bloedgroep van het kind, waardoor een afweerreactie op gang komt. De kans op sensibilisatie is veruit het grootst tijdens de bevalling. Sensibiliteit blijft bestaan en bij elke volgende zwangerschap komt de afweerreactie sneller op gang. Daarmee neemt het risico op ernstige HZFP met elke volgende zwangerschap toe. Niet alleen een bevalling, ook medische ingrepen tijdens een eerdere zwangerschap kunnen in zeldzame gevallen sensibilisatie veroorzaken. Het gaat om medische ingrepen zoals verwijdering van een buitenbaarmoederlijke zwangerschap of een curettage. Ook bij invasieve prenatale diagnostiek (vlokkentest of vruchtwaterpunctie) kan sensibilisatie optreden. Daarnaast is het mogelijk gesensibiliseerd te raken na een bloedtransfusie, maar dit speelt vrijwel geen rol in het herhaalonderzoek.

Sensibilisatie door bloedtransfusie zal altijd tijdens het eerste bloedonderzoek aan het licht komen. Bovendien komt het sowieso veel minder vaak voor doordat er bij bloedtransfusies tegenwoordig rekening gehouden wordt met het risico zwangerschapsimmunisatie in de toekomst, met het gebruik van gematcht donorbloed.¹⁷ Sensibilisatie tijdens eerste zwangerschappen zonder mogelijk sensibiliserende ingrepen is theoretisch niet uitgesloten. De kans op sensibilisatie neemt geleidelijk toe naarmate de zwangerschapsduur vordert. Hoe groter de blootstelling van het bloed van de zwangere aan het bloed van het kind, hoe groter de kans dat het immuunsysteem van de zwangere antistoffen tegen het kind heeft aangemaakt.

gedaan door na te gaan hoe vaak het herhaalonderzoek late antistofvorming aan het licht brengt bij een zwangere die (hoogstwaarschijnlijk) niet eerder gesensibiliseerd is. Vervolgens is de commissie voor deze



groep nagegaan in welke mate er risico's op ernstige ziekte bij het kind aangetoond werden (laag-, midden- of hoogrisico).

Incidentie

Jaarlijks spoort het herhaalonderzoek bij gemiddeld 50 Rhesus c-negatieve zwangeren klinisch relevante bloedgroepantistoffen op.⁷ Over de eerste 2 jaar na de invoering van het herhaalonderzoek heeft de commissie de gegevens gebruikt die in die jaren zijn verkregen door aan zwangeren te vragen of ze eerder waren bevallen. In 2011 en 2012 waren er 3 zwangeren die aangaven dat ze niet eerder bevallen waren (6,5%). De overige zwangeren gaven aan dat ze wel eerder bevallen waren.³

Over de jaren 2019 en 2024 kon de commissie beschikken over de gegevens of er eerder een herhaalonderzoek was uitgevoerd. In die periode was bij 20 zwangeren met late antistofvorming geen eerder herhaalonderzoek verricht (15%) – wat erop kan duiden dat ze niet eerder een zwangerschap hebben doorgemaakt van 27 weken of langer.

Deze gegevens laten zien dat late antistofvorming ook gezien wordt bij zwangeren die (mogelijk) niet eerder zwanger zijn geweest of bevallen zijn. Zowel bij de zwangeren die zeggen niet eerder bevallen te zijn als bij degenen die niet eerder een herhaalonderzoek hebben ondergaan zou de late antistofvorming op een andere manier verklaard kunnen worden. Zo kunnen de zwangeren gesensibiliseerd zijn door invasieve prenatale

diagnostiek voorafgaand aan het herhaalonderzoek. Een andere verklaring zou kunnen zijn dat degenen die niet eerder een herhaalonderzoek hebben ondergaan wel degelijk eerder zwanger zijn geweest, maar dat die zwangerschappen in een vroeg stadium zijn geëindigd. Of er zijn geen gegevens van een eerder herhaalonderzoek beschikbaar omdat de zwangere bijvoorbeeld vanwege immigratie niet eerder heeft deelgenomen aan prenatale screening in Nederland.

Van de zwangeren die hebben aangegeven niet eerder bevallen te zijn is niet uit te sluiten dat ze wel degelijk eerder bevallen zijn. Zij kunnen dit om uiteenlopende redenen niet hebben gemeld.

De empirische gegevens bevatten dus onzekerheden. Om toch tot een indicatie te komen van hoe vaak het herhaalonderzoek late antistofvorming aan het licht brengt bij zwangeren die hoogstwaarschijnlijk niet eerder gesensibiliseerd zijn, is de commissie er voor de zekerheid van uitgegaan dat de mogelijke alternatieve verklaringen voor sensibilisatie niet van toepassing zijn. Dat zou betekenen dat maximaal 15% van de zwangeren bij wie in het herhaalonderzoek bloedgroepantistoffen worden aangetroffen niet eerder is bevallen of niet eerder langer dan 27 weken zwanger is geweest. De kans op late antistofvorming bij deze zwangeren is dan ongeveer 0,05% (zie kader). Uitgaande van 170.000 zwangeren per jaar, zijn ongeveer 15.000 Rhesus c-negatieve zwangeren per jaar niet eerder bevallen en zouden daarom worden uitgesloten van het



herhaalonderzoek. Onder deze zwangeren zouden jaarlijks maximaal ongeveer 8 zwangerschappen met een verhoogd risico op HZFP gemist worden.

Kans op late antistofvorming bij Rhesus c-negatieve zwangeren die niet eerder zijn bevallen of niet eerder langer dan 27 weken zwanger zijn geweest

Per jaar zijn er in Nederland ongeveer 170.000 zwangeren. Ongeveer 34.000 van hen hebben bloedgroep Rhesus c-negatief (20%). Daarvan zijn ongeveer 15.000 niet eerder bevallen (43%), en ongeveer 19.000 wel (57%). Als het herhaalonderzoek beperkt zou worden tot zwangeren die niet eerder zijn bevallen, worden jaarlijks ongeveer 19.000 zwangeren opnieuw getest in week 27 van de zwangerschap. Dat betekent dat ongeveer 15.000 zwangeren per jaar niet meer opnieuw getest worden.

Per jaar worden ongeveer bij 50 zwangeren IEA aangetroffen bij het herhaalonderzoek. De aanname is dat maximaal 15% van de zwangeren bij wie in het herhaalonderzoek bloedgroepantistoffen worden aangetroffen niet eerder is bevallen of niet eerder langer dan 27 weken zwanger is geweest. Dat betekent dat de kans op bloedgroepantistoffen in het herhaalonderzoek 0,22% is voor zwangeren die eerder zijn bevallen (43 van de 19.000), en 0,05% voor zwangeren die niet eerder zijn bevallen (8 van de 15.000). De totale kans voor alle Rhesus c-negatieve zwangeren is ongeveer 0,15%. Door het jaarlijks uitsluiten van 15.000 zwangeren, zouden maximaal ongeveer 8 zwangerschappen met late antistofvorming gemist worden.

Missen van hoogrisicozwangerschappen

Van de 15% zwangeren met late antistofvorming bij wie volgens de gegevens uit de periode 2019-2024 geen eerder herhaalonderzoek was verricht, was bij niemand sprake van een hoog risico op ernstige HZFP. Bij 10% kwamen de antistoftiters overeen met een matig risico en bij 90% met een laag risico. Uitgaande van deze cijfers zou niet screenen bij zwangerschappen zonder eerder herhaalonderzoek, niet leiden tot het missen van hoogrisicogeveallen. Van de jaarlijks 8 gemiste zwangerschappen met late antistofvorming, zou ongeveer 1 zwangere per jaar een matig risico hebben op ernstige HZFP en ongeveer 7 zwangeren per jaar een laag risico op ernstige HZFP.

4.2 Doelgroepselectie

Als het herhaalonderzoek alleen wordt aangeboden aan degenen die eerder zwanger zijn geweest, is er een betrouwbare manier nodig om die doelgroep te onderscheiden. Omdat er geen waterdichte methode bestaat om vast te stellen of een zwangere eerder gesensibiliseerd is of niet, kan volgens de commissie het beste nagegaan worden of iemand eerder zwanger is geweest, ongeacht verloop of uitkomst. Dit is een standaardvraag bij het eerste verloskundige consult. Het voordeel van deze brede manier van uitvragen is dat de kans dat gesensibiliseerde zwangeren gemist worden erg klein is. Het nadeel is dat relatief veel zwangerschappen mee worden genomen met een kleine kans op sensibilisatie.



De commissie heeft overwogen of zwangeren ook gevraagd zouden kunnen worden naar eerdere bevallingen of eerdere zwangerschappen vanaf een bepaalde zwangerschapsduur. Daarnaast heeft de commissie overwogen of geselecteerd zou kunnen worden op grond van een eerder herhaalonderzoek (wat een eerdere zwangerschap van tenminste 27 weken zou bevestigen). Met deze smallere selectiecriteria zouden minder zwangeren met een zeer laag risico op zwangerschapsimmunisatie opnieuw getest hoeven worden. Daar staat tegenover dat met deze manier van uitvragen gesensibiliseerde zwangeren ten onrechte van het herhaalonderzoek kunnen worden uitgesloten. Buitenbaarmoederlijke zwangerschappen en miskramen worden door zwangeren wellicht niet gerapporteerd als eerdere bevalling, maar kunnen wel tot antistofvorming leiden.

Vanuit ethisch oogpunt vindt de commissie het belangrijk dat iedereen voor wie het herhaalonderzoek bedoeld is er ook toegang toe heeft. Het uitvragen van eerdere zwangerschappen is volgens de commissie de meest toegankelijke manier. Zo is inclusie minder afhankelijk van de mate waarin een zwangere over gedetailleerde informatie beschikt over de eigen verloskundige voorgeschiedenis (zoals verrichte ingrepen of zwangerschapsduur). De commissie verwacht dat het verzwijgen van een eerdere zwangerschap weinig voor komt, en dat – boven op de al kleine kans op late antistofvorming van 0,22% – de kans dat hierdoor een

zwangerschap met late antistofvorming gemist wordt erg klein is, zie kader.

Kans om late antistofvorming bij Rhesus c-negatieve zwangeren te missen door verzwijgen eerdere zwangerschap(pen)

Per jaar zijn er in Nederland ongeveer 170.000 zwangeren. Ongeveer 34.000 van hen hebben bloedgroep Rhesus c-negatief (20%). Daarvan zijn ongeveer 11.000 niet eerder zwanger geweest (32%), en ongeveer 23.000 wel (68%). Als het herhaalonderzoek beperkt zou worden tot zwangeren die eerder zwanger zijn geweest, worden jaarlijks ongeveer 23.000 zwangeren opnieuw getest in week 27 van de zwangerschap. Dat betekent dat ongeveer 11.000 zwangeren per jaar niet meer opnieuw getest worden.

Stel dat 1 op de 20 (5%) van de uitgesloten 11.000 zwangeren een eerdere zwangerschap heeft verzwegen: dan zouden jaarlijks ongeveer 550 zwangeren zichzelf ten onrechte uitsluiten van het herhaalonderzoek. Gerekend met een kans van 0,22% op late antistofvorming bij tweede of volgende zwangerschappen, zou per jaar slechts ongeveer 1 zwangerschap met late antistofvorming gemist worden.

4.3 Kosten

Als Rhesus c-negatieve zwangeren die nooit bevallen zijn niet opnieuw getest hoeven worden op bloedgroepantistoffen (43%, 15.000 zwangeren)¹⁸ levert dat volgens het RIVM-CvB een kostenbesparing op van naar schatting €565.000 euro per jaar. Als voor de selectie het



ruimere inclusie criterium 'eerder zwanger geweest' gehanteerd wordt (ongeveer 32%, 11.000 zwangeren),¹⁸ zullen de bespaarde testen en kosten minder hoog uitvallen, ongeveer €420.000 euro per jaar.

4.4 Oordeel commissie

De commissie concludeert dat Rhesus-c negatieve zwangeren die voor het eerst zwanger zijn nagenoeg geen voordeel hebben van het herhaalonderzoek. Om deze reden, in combinatie met het gegeven dat screening altijd nadelen kent, vindt de commissie dat het herhaalonderzoek alleen zou moeten worden aangeboden aan degenen die eerder zwanger zijn geweest. Dat is op individueel niveau gunstig en het verbetert de toch al gunstige nut-risicoverhouding van het herhaalonderzoek in zijn geheel. De kans om zwangerschappen met late antistofvorming te missen is erg klein. Een bijkomend voordeel van selectie is dat het jaarlijks ongeveer 11.000 herhaalonderzoeken minder betekent. Daarmee kan per jaar ongeveer €420.000 euro bespaard worden. Selectie van de doelgroep kan plaatsvinden door de verloskundig zorgverlener tijdens het eerste consult. Vragen naar eerdere zwangerschappen ongeacht duur, verloop en uitkomst is de meest toegankelijke manier daarvoor, met de minste kans op het missen van risicozwangerschappen.



05 advies

De commissie heeft de voor- en nadelen van het herhaalonderzoek naar irregulaire erytrocytenantistoffen (IEA) bij Rhesus c-negatieve zwangeren geëvalueerd en adviseert om dit onderzoek voort te zetten. Met het herhaalonderzoek kan gemiddeld bij 1 kind per jaar blijvende gezondheidsschade door hemolytische ziekte van de foetus en de pasgeborene (HZFP) voorkomen worden. Dankzij screening op IEA komen ernstige restverschijnselen door HZFP niet meer voor bij kinderen van gescreende Rhesus c-negatieve zwangeren. Deze gezondheidswinst weegt volgens de commissie ruimschoots op tegen het nadeel dat per jaar ongeveer 4 zwangeren ingeleid worden na een voldragen zwangerschap of moeten bevallen in het ziekenhuis terwijl dat achteraf misschien niet nodig was.

Het herhaalonderzoek voor Rhesus c-negatieve zwangeren kan volgens de commissie verantwoord beperkt worden tot degenen die eerder zwanger zijn geweest. Uit gegevens over het herhaalonderzoek blijkt dat maximaal 15% van de IEA die worden gevonden in het herhaalonderzoek mogelijk eerste zwangerschappen betreft. Dat zou betekenen dat de kans op late antistofvorming ongeveer 0,05% is bij Rhesus c-negatieve zwangeren die voor het eerst zwanger zijn (meer dan 4 keer kleiner dan de kans bij Rhesus c-negatieve zwangeren die eerder zwanger zijn geweest). Ook blijkt dat het risico op ernstige HZFP in die gevallen vrijwel altijd laag is (90% laag risico en 10% gemiddeld risico). De commissie

concludeert daaruit dat de kans op gezondheidsproblemen bij het kind door late antistofvorming bij eerste zwangerschappen verwaarloosbaar klein is. Een dergelijke risicostratificatie past in het streven om bevolkingsonderzoeken zo gericht mogelijk in te zetten bij groepen die daar voordeel van hebben, en zo min mogelijk personen bloot te stellen aan bevolkingsonderzoeken die hen geen evident voordeel opleveren. Dit is in lijn met het advies van de Gezondheidsraad uit 2009 over het bloedonderzoek bij zwangeren.¹ Bijkomend voordeel van het inperken van het herhaalonderzoek is dat het zou leiden tot een bescheiden kostenbesparing. Er hoeven immers minder zwangeren getest te worden. Overigens is het herhaalonderzoek in zijn huidige vorm al kosteneffectief.

De commissie adviseert om het programma goed te blijven monitoren en onderzoek te blijven doen naar de langetermijnvoordelen en -nadelen van de screening op IEA, inclusief het herhaalonderzoek. Zij adviseert om daarbij ook oog te houden voor wetenschappelijke ontwikkelingen in de prenatale screening naar infectieziekten en erytrocytenimmunisatie (PSIE) die er mogelijk toe leiden dat het herhaalonderzoek in week 27 bij Rhesus D-negatieve zwangeren niet langer nodig is. Daarmee vervalt de noodzaak van logistieke koppeling in week 27 en zou het herhaalonderzoek bij Rhesus c-negatieve zwangeren in principe verplaatst kunnen worden naar later in de zwangerschap, bijvoorbeeld rond week 30. Daarmee zou de gezondheidswinst van het herhaalonderzoek nog verder verhoogd kunnen worden.



literatuur

- ¹ Gezondheidsraad. *Zwangerschapsimmunisatie door rode bloedcellen*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2009; publicatienr. 2009/04.
- ² RIVM. *Draaiboek PSIE*. <https://draaiboekpsie.nl/>. Geraadpleegd: december 2024.
- ³ Slootweg YM, Koelewijn JM, van Kamp IL, van der Bom JG, Oepkes D, de Haas M. *Third trimester screening for alloimmunisation in Rhc-negative pregnant women: evaluation of the Dutch national screening programme*. BJOG 2016; 123(6): 955-963.
- ⁴ Sanquin. *Bloedgroepen*. <https://www.sanquin.nl/over-bloed/bloedgroepen>. Geraadpleegd: december 2024.
- ⁵ Koelewijn JM. *Detection and prevention of pregnancy immunisation: the OPZI study*. Amsterdam: 2009.
- ⁶ Slootweg YM. *Improving care for red blood cell alloimmunized pregnant women*. Leiden: 2023.
- ⁷ van der Ploeg CPB, Odijk JAM, van Lent M. RIVM. *Prenatale Screening Infectieziekten en Erytrocyten-immunisatie (PSIE). Procesmonitor 2022*. Bilthoven, 2024.
- ⁸ White J, Qureshi H, Massey E, Needs M, Byrne G, Daniels G, et al. *Guideline for blood grouping and red cell antibody testing in pregnancy*. Transfus Med 2016; 26(4): 246-263.
- ⁹ National Institute for Health and Care Excellence. *Antenatal care. NICE guideline*. 2021.
- ¹⁰ Koelewijn JM, Vrijkotte TG, van der Schoot CE, Bonsel GJ, de Haas M. *Effect of screening for red cell antibodies, other than anti-D, to detect hemolytic disease of the fetus and newborn: a population study in the Netherlands*. Transfusion 2008; 48(5): 941-952.
- ¹¹ Dajak S, Stefanovic V, Capkun V. *Severe hemolytic disease of fetus and newborn caused by red blood cell antibodies undetected at first-trimester screening (CME)*. Transfusion 2011; 51(7): 1380-1388.
- ¹² de Winter DP, Lopriore E, Thorup E, Petersen OB, Dziegiel MH, Sundberg K, et al. *Variations in antenatal management and outcomes in haemolytic disease of the fetus and newborn: an international, retrospective, observational cohort study*. Lancet Haematol 2024; 11(12): e927-e937.
- ¹³ Zorginstituut Nederland. *Richtlijn voor het uitvoeren van economische evaluaties in de gezondheidszorg. Herziene versie 2024*. 2024.
- ¹⁴ Kennisplatform Preventie (KPP). *Preventie op waarde schatten. Advies technische werkgroep Kosten en Baten van Preventie*. 2023.
- ¹⁵ Federatie Medisch Specialisten. *Hyperbilirubinemie in de eerste twee levensweken bij de pasgeborene, geboren na een zwangerschapsduur ≥ 35 weken*. https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/hyperbilirubinemie_in_de_eerste_twee_levensweken_bij_de_pasgeborene_geboren_na_een_zwangerschapsduur_35_weken/startpagina_-_hyperbilirubinemie.html. Geraadpleegd: november 2024.
- ¹⁶ van der Geest BAM, Rosman AN, Bergman KA, Smit BJ, Dijk PH, Been JV, et al. *Severe neonatal hyperbilirubinaemia: lessons learnt from a*



national perinatal audit. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2022; 107(5): 527-532.

- ¹⁷ Luken JS, Folman CC, Meekers JH, Lukens MV, van der Schoot CE, de Haas M. *Major reduction in occurrence of anti-c and anti-E in pregnancy after more than 10 years of preventive matched transfusion with most benefit for c-matching*. Br J Haematol 2024; 205(4): 1599-1604.
- ¹⁸ de Vos TW, Winkelhorst D, Porcelijn L, Beaufort M, Oldert G, van der Bom JG, et al. *Natural history of human platelet antigen 1a-alloimmunised pregnancies: a prospective observational cohort study*. Lancet Haematol 2023; 10(12): e985-e993.



Commissie en geraadpleegd deskundigen^a

Samenstelling commissie Screening rond zwangerschap en geboorte voor het advies

Herhaalonderzoek bloedgroepantistoffen bij Rhesus c-negatieve zwangeren

- prof. dr. I.D. de Beaufort, emeritus hoogleraar medische ethiek, Erasmus MC, Rotterdam, *voorzitter*
- prof. dr. W.J. Dondorp, emeritus hoogleraar humanisme en ethiek van reproductieve genetica, Maastricht University
- prof. dr. L. Henneman, hoogleraar patiëntenperspectief genetische testen, Amsterdam UMC
- prof. dr. M.M.G. Leeflang, hoogleraar klinische epidemiologie, Amsterdam UMC
- dr. K.D. Lichtenbelt, klinisch geneticus, UMC Utrecht
- dr. C.R. Lincke, kinderarts erfelijke en aangeboren aandoeningen, Erasmus MC, Rotterdam
- dr. C.V. Hulzebos, kinderarts-neonatoloog, UMC Groningen
- prof. dr. A. de Jonge, hoogleraar verloskundewetenschappen, Amsterdam UMC
- dr. P. Scheffer, gynaecoloog en specialist foetale therapie, UMC Utrecht/WKZ Utrecht
- dr. N. Stadhouders, universitair docent gezondheidseconomie, Radboudumc, Nijmegen en wetenschappelijk onderzoeker Talma Instituut, Vrije Universiteit Amsterdam
- prof. dr. C.E. van der Schoot, hoogleraar experimentele immuunhematologie, Amsterdam UMC en Stichting Sanquin Bloedvoorziening, *structureel geraadpleegd deskundige*
- dr. E.J.T. Verweij, gynaecoloog-perinatoloog en specialist foetale therapie, LUMC, Leiden, *structureel geraadpleegd deskundige*

Incidenteel geraadpleegd deskundigen^a

- dr. C. Folman, senior klinisch laboratoriumspecialist, Stichting Sanquin Bloedvoorziening
- prof. dr. M. de Haas, hoogleraar translationele immuunhematologie, LUMC en Stichting Sanquin Bloedvoorziening

Waarnemers^a

- drs. L.D.S. Kromojahjo, VWS, Den Haag
- drs. L.C. Slotboom, VWS, Den Haag
- drs. F. Abbink, RIVM, Bilthoven
- drs. R.H. Thöene, RIVM, Bilthoven

Secretarissen

- dr. F.L. Büchner, Gezondheidsraad, Den Haag
- dr. S. Kalkman, Gezondheidsraad, Den Haag

^a Geraadpleegd deskundigen worden door de commissie geraadpleegd vanwege hun deskundigheid. Geraadpleegd deskundigen en waarnemers hebben spreekrecht tijdens de vergadering. Ze hebben geen stemrecht en dragen geen verantwoordelijkheid voor de inhoud van het advies van de commissie.



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

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; Infrastructuur en Waterstaat; Sociale Zaken en Werkgelegenheid en Landbouw, Visserij, Voedselzekerheid en Natuur. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid.

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

U kunt dit document downloaden van gezondheidsraad.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:

Gezondheidsraad. Herhaalonderzoek bloedgroepantistoffen bij Rhesus c-negatieve zwangeren.

Den Haag: Gezondheidsraad 2025; publicatienr. 2025/11.

Auteursrecht voorbehouden

