

**Opsporing en Preventie van
Zwangerschaps Immunisatie
De OPZI-studie**

De OPZI-studie is uitgevoerd in opdracht van het College voor Zorgverzekeringen.

Het drukken en verspreiden van de Nederlandse samenvatting is mede mogelijk gemaakt door een subsidie van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu.

De volledige versie van dit proefschrift is te downloaden via
<http://dare.uva.nl/dissertaties>

Opsporing en Preventie van Zwangerschaps Immunisatie - De OPZI-studie
Samenvatting thesis. Universiteit van Amsterdam

Copyright © J.M. Koelewijn

Alle rechten voorbehouden. De inhoud van dit boekje mag worden overgenomen, mits met bronvermelding.

Foto omslag: Henny Allis

Lay-out: Peter van der Sijde, Proefschrift Groningen

Druk: Drukkerij Van Denderen, Groningen

ISBN: 978-90-367-3678-7

Opsporing en Preventie van Zwangerschaps Immunisatie De OPZI-studie

**Nederlandse samenvatting van het
Academisch Proefschrift**

ter verkrijging van de graad van doctor
aan de Universiteit van Amsterdam
op gezag van de Rector Magnificus prof. dr. D.C. van den Boom
ten overstaan van een door het college voor promoties
ingestelde commissie,
in het openbaar te verdedigen in de Aula der Universiteit
op woensdag 14 januari 2009, te 14.00 uur

door

Johanna Maria Koelewijn

geboren te 's-Gravenhage

Promotiecommissie

Promotores: Prof dr. C. E. van der Schoot
Prof. dr. G.J. Bonsel

Co-promotores: Dr. M. de Haas
Dr. T.G.M. Vrijkotte

Overige leden: Prof. dr. A. Brand
Prof. Dr. Ir. J.D.F. Habbema
Prof. dr. F.K. Lotgering
Dr. D. Oepkes
Prof. dr. J.A.M. van der Post

Faculteit der Geneeskunde

Paranimfen:

Hanneke Wijma-Markvoort
Claudia Folman

Onze diepste angst is niet, dat we ontoereikend zijn.
Onze diepste angst is dat we oneindig krachtig zijn.
Het is ons licht, niet onze duisternis, waar we het allerbangst voor zijn.
We vragen ons af: wie ben ik dat ik briljant, buitengewoon aantrekkelijk, getalenteerd en
geweldig zou zijn?
Maar waarom eigenlijk niet? Je bent toch een kind van God? Dat je jezelf kleiner voor-
doet dan je bent, komt de wereld niet ten goede.
Er is niets verheffends aan je kleiner voor te doen dan je bent opdat de mensen om je
heen zich vooral niet onzeker gaan voelen.
Wij zijn geboren om de luister van God uit te dragen die in ons woont.
Niet slechts in enkelen van ons, maar in ons allemaal.
Als wij ons licht laten schijnen, geven we anderen onbewust toestemming om dat ook te
doen.
Als wij bevrijd zijn van onze eigen angst, bevrijdt onze aanwezigheid automatisch an-
deren.

Nelson Mandela, 10 mei 1994

INHOUDSOPGAVE

Nederlandse Samenvatting	9
Curriculum Vitae	28
Lijst van publicaties	29
Dankwoord	33

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Hoofdstuk 1

Dit hoofdstuk beschrijft de achtergrond van het preventieprogramma zwangerschapsimmunisatie en van de OPZI-studie: de evaluatie van de screening op irregulaire erythrocytenantistoffen tijdens de zwangerschap én van de antenatale anti-D-profylaxe.

Hemolytische ziekte van de foetus en pasgeborene (HZFP)

HZFP kan ontstaan bij een ongeborn kind als in het bloed van de moeder antistoffen aanwezig zijn tegen de kinderlijke rode bloedcellen (=erythrocyten). Als deze antistoffen de placenta kunnen passeren, komen ze in de bloedbaan van het kind, waar ze bloedafbraak (hemolyse) kunnen veroorzaken. Deze hemolyse heeft twee gevolgen:

- 1 Het gehalte aan bilirubine, een stof die vrijkomt bij afbraak van rode bloedcellen, gaat omhoog. Voor de geboorte wordt bilirubine uitgescheiden via de moeder en heeft het kind er geen last van. Een pasgeboren kind is echter niet in staat de overmaat aan bilirubine te verwerken. Daardoor stijgt het bilirubinegehalte snel en ontstaat ernstige geelzucht (icterus). Bij een te hoog bilirubinegehalte treedt kernicterus op, een ernstig ziektebeeld dat tot blijvende neurologische schade leidt. Het hoge bilirubinegehalte kan verlaagd worden door fotherapie ('onder de lamp') en in ernstige gevallen door het bloed van het kind te vervangen door nieuw bloed: een wisseltransfusie. Soms zijn meerdere wisseltransfusies nodig.
- 2 Er ontstaat bloedarmoede bij het ongeborn kind (anemie). Deze anemie kan zo ernstig worden dat de zuurstofvoorziening van het hart tekort schiet. Hierdoor gaat het kind vocht vasthouden. Er ontstaat dan een zogenaamde 'hydrops foetalis'. In heel ernstige gevallen sterft het kind voor de geboorte. Als er aanwijzingen zijn voor ernstige anemie van het ongeborn kind, is het mogelijk het kind al in de baarmoeder één of meerdere bloedtransfusies te geven: intra-uteriene transfusie (IUT). In Nederland worden IUT's alleen verricht in het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC). Na de geboorte kan ernstige anemie bestreden worden door een bloedtransfusie en/of door het toedienen van ijzerpreparaten.

Ernstige HZFP is zeldzaam. In veel gevallen is er wel sprake van enige hemolyse, maar zonder dat er anemie ontstaat, hoogstens een milde vorm van geelzucht, waarvoor geen behandeling nodig is.

Bloedgroepantistoffen

Op de wand van de rode bloedcel zijn vele bloedgroepen aanwezig. De meest bekende zijn de ABO-bloedgroepen en de Rhesus-D-factor. Bij iemand bij wie de A- en/of B-bloedgroep niet aanwezig is, zijn altijd antistoffen (anti-A of anti-B) aanwezig tegen deze bloedgroep: de regulaire erythrocytenantistoffen. Anti-A en anti-B kunnen de placenta niet passeren. In

de zwangerschap geven ze dan ook geen problemen.

Irregulaire erythrocytenantistoffen (IEA) zijn normaliter niet aanwezig. Ze ontstaan pas als bij iemand 'vreemde' rode bloedcellen in de bloedbaan terecht zijn gekomen. Dit kan gebeuren door een bloedtransfusie of door zwangerschap en bevalling. Bij een bloedtransfusie wordt standaard bloed toegediend dat overeenkomt (compatibel is) qua ABO-bloedgroep en Rhesus-D-factor. Na een bloedtransfusie maakt iemand dan ook geen Rhesus-D-antistoffen, maar soms wel IEA gericht tegen andere bloedgroepen. Tijdens de zwangerschap en vooral tijdens de bevalling gaan er altijd kleine hoeveelheden kinderlijke erythrocyten naar de moederlijke circulatie. Dit heet een foetomaternale transfusie (FMT). Deze kinderlijke erythrocyten bevatten niet precies dezelfde bloedgroepen als die van de moeder. Het kind erft immers ook bloedgroepen van de vader, die bij de moeder afwezig kunnen zijn. Als reactie hierop kan de moeder IEA ontwikkelen. In een volgende zwangerschap kunnen deze IEA hemolyse bij het ongeboren kind veroorzaken, als dit kind, net als het vorige, de bloedgroep heeft waartegen de moederlijke antistoffen gericht zijn. De aanwezigheid van IEA in het bloed van een zwangere vrouw heet ook wel zwangerschapsimmunisatie.

De aanwezigheid van IEA is ook van belang als een bloedtransfusie nodig is. Het donorbloed mag dan niet de bloedgroepen bevatten waartegen de ontvanger antistoffen heeft, want dan zou immers het toegediende bloed meteen weer afgebroken worden. Voorafgaand aan elke bloedtransfusie wordt daarom altijd onderzocht of in het bloed van de patiënt IEA aanwezig zijn.

Voorkomen van zwangerschapsimmunisatie

Er zijn net zoveel antistoffen (IEA) als bloedgroepen bekend, op dit moment ruim 250 verschillende. De bekendste IEA is de Rhesus-D-antistof. Andere veel voorkomende antistoffen zijn anti-E, anti-K (Kell) en anti-c.

Niet elke IEA wordt even gemakkelijk gemaakt en ook leidt niet elke IEA tot een ernstige vorm van HZFP. Rhesus-D-antistoffen worden bijvoorbeeld erg gemakkelijk gemaakt en kunnen ernstige ziekte van het kind veroorzaken. De kans dat een Rhesus-D-negatieve vrouw die bevallen is van een Rhesus-D-positief kind, D-antistoffen maakt, is ongeveer 7-8%, terwijl na een transfusie met Rhesus-D-positief bloed die kans zelfs 50% is. Na Rhesus-D-antistoffen worden K(ell)-antistoffen het gemakkelijkst gemaakt. Ook K-antistoffen kunnen ernstige HZFP veroorzaken. Om te voorkomen dat iemand Rhesus-D-antistoffen maakt na een bloedtransfusie, wordt aan Rhesus-D-negatieve patiënten altijd Rhesus-D-negatief bloed toegediend. Ook krijgen sinds 2004 vrouwen die nog kinderen kunnen krijgen (<45 jaar), altijd bloed getransfundeerd dat de K-bloedgroep niet bevat.

Om te voorkomen dat vrouwen Rhesus-D-antistoffen maken na de bevalling krijgt sinds 1969 elke Rhesus-D-negatieve vrouw die bevallen is van een Rhesus-D-positief kind,

na de geboorte een prik met anti-D: de postnatale anti-D-profylaxe. De werking hiervan is niet helemaal duidelijk, maar het effect op het ontstaan van Rhesus-D-antistoffen is groot. Na postnatale anti-D-profylaxe is de kans op het maken van Rhesus-D-antistoffen nog maar 1-2%.

Nieuwe maatregelen sinds 1-7-1998

Na invoering van de postnatale anti-D-profylaxe kwamen Rhesus-D-antistoffen en dus ook ernstige HZFP steeds minder voor. Af en toe werd er echter ernstige HZFP gezien ten gevolge van andere IEA dan Rhesus-D-antistoffen. En ook maakten sommige vrouwen toch nog Rhesus-D-antistoffen. Dit laatste kwam doordat ook al tijdens de zwangerschap rode bloedcellen van het kind naar de moeder gaan, waartegen de moeder al tijdens de zwangerschap Rhesus-D-antistoffen kan maken. Daarom werden op 1-7-1998 twee nieuwe maatregelen ingevoerd:

- 1 Bloedonderzoek op IEA in het begin van de zwangerschap bij alle vrouwen: de IEA-screening. Door deze screening is vroeg in de zwangerschap bekend of er een antistof aanwezig is. Als dit het geval is, wordt de vrouw verder gecontroleerd door middel van laboratoriumtesten en, als de labtesten een bepaalde kritische waarde overschrijden, door echo- en dopplersonderzoek. Hierdoor kan tijdig ontdekt worden of sprake is van (ernstige) anemie bij het ongeboren kind. Zo nodig kan een intra-uteriene transfusie (IUT) worden gegeven of kan meteen na de geboorte een wisseltransfusie toegediend worden.
- 2 Toediening van anti-D in week 30 van de zwangerschap aan Rhesus-D-negatieve vrouwen die nog geen levend kind hebben: antenatale anti-D-profylaxe. Door deze maatregel zou voorkomen kunnen worden dat vrouwen al tijdens de zwangerschap Rhesus-D-antistoffen maken. Omdat anti-D niet in voldoende mate beschikbaar was (het wordt gemaakt uit het bloed van vrouwen die ooit zelf Rhesus-D-antistoffen hebben gemaakt), werd de nieuwe maatregel alleen ingevoerd voor vrouwen die nog geen kinderen hadden op het moment van toediening tijdens de zwangerschap. Door de anti-D-profylaxe wordt namelijk vooral ernstige ziekte voorkomen bij het kind in een eventuele volgende (2e) zwangerschap.

OPZI-studie

Toen bovenstaande maatregelen werden ingevoerd, was niet duidelijk wat het effect hiervan zou zijn. De antenatale anti-D-profylaxe was nog het beste onderzocht. In buitenlandse studies bleek dat deze maatregel leidde tot veel minder vrouwen met Rhesus-D-antistoffen. In die studies was echter een andere dosering gebruikt dan in Nederland. In Nederland wordt 1 x 1000 IE (internationale eenheden) anti-D gegeven in week 30, terwijl in het buitenland meestal 2 x 500 IE gegeven wordt bij 28 en bij 34 weken.

Wat het effect zou zijn van de IEA-screening bij alle zwangeren in het begin van de zwangerschap was onduidelijk. Mogelijk zouden er wel enkele gevallen van ernstige HZFP door andere dan Rhesus-D-antistoffen worden opgespoord en tijdig behandeld, maar daartegenover zouden vele vrouwen staan met IEA waarvan helemaal niet duidelijk was of ze nu wel tot ziekte bij het kind zouden leiden. Dat zou kunnen leiden tot veel onnodig onderzoek met de daarmee gepaard gaande onrust.

Daarom werd bij invoering van de nieuwe richtlijnen afgesproken dat een onderzoek zou worden gestart naar de effecten en kosten van zowel de IEA-screening als de antenatale anti-D-profylaxe: de OPZI-studie: Opsporing en Preventie van Zwangerschapsimmunisatie. De evaluatie van de IEA-screening werd verricht volgens de criteria van Wilson & Jüngner. Al sinds 1968 worden screeningsprogramma's wereldwijd aan deze criteria getoetst.

Wilson & Jüngner criteria

- 1. De ziekte waarnaar gezocht wordt is een belangrijk gezondheidsprobleem.**
- 2. Er is een geaccepteerde behandeling voor patiënten bij wie de ziekte is vastgesteld.**
- 3. Er zijn faciliteiten beschikbaar voor diagnose en behandeling.**
- 4. Er is een herkenbare latente of vroeg-symptomatische fase van de ziekte.**
- 5. Er is een geschikte test of onderzoek om de ziekte op te sporen.**
- 6. De screeningstest is acceptabel voor de populatie.**
- 7. Het natuurlijk beloop van de ziekte is voldoende bekend.**
- 8. Er is overeenstemming over de vraag wie als patiënt moet worden beschouwd.**
- 9. De kosten van opsporing (inclusief diagnose en behandeling van gediagnosticeerde patiënten) moeten economisch in evenwicht zijn met de totale uitgaven aan medische zorg.**
- 10. Opsporing moet een continu proces zijn.**

Bij de invoering van het screeningsprogramma was al duidelijk dat aan de criteria 2, 3, 4, 8 en 10 was voldaan. In de OPZI-studie werd gezocht naar nadere onderbouwing van de criteria 1, 5, 6, 7 en 9.

Hoofdstuk 2

In dit hoofdstuk worden vragen beantwoord die aansluiten bij de W&J criteria 1, 5 en 7.

criterium 1: Belangrijk gezondheidsprobleem?

Of een gezondheidsprobleem belangrijk is hangt af van de ernst ervan en van de frequentie waarmee het voorkomt. Het gezondheidsprobleem HZFP is een ernstig probleem, dat tot sterfte en tot blijvende handicaps kan leiden. Maar hoe vaak komt HZFP door andere antistoffen dan Rhesus-D (verder te noemen: non-D-IEA) eigenlijk voor? Om dit uit te zoeken werden gedurende 1,5 jaar alle zwangerschappen waarin non-D-IEA werden gevonden, opgenomen in de studie en vervolgd (1.002 zwangerschappen). Ook werden 968 vrouwen zonder antistoffen in de studie opgenomen (controles).

Hoe vaak komen non-D-IEA voor?

Non-D-IEA kwamen voor in 1:300 zwangerschappen (0.32%). In 1:500 zwangerschappen (0.19%) was er een risico op HZFP, omdat de bloedgroep waartegen de moederlijke IEA gericht waren, bij de vader aanwezig was en dus ook bij het kind aanwezig zou kunnen zijn.

De meest voorkomende antistof was anti-E (30%), daarna anti-K (22%) en dan anti-c (13%). Voor de c-bloedgroep bleken bijna alle vaders positief te zijn (96%) en voor K waren juist de meeste vaders negatief (78%). Als we kijken naar de IEA waarvoor de vader positief was, dan kwam nog steeds anti-E het meeste voor (31%), maar daarna anti-c (22%), dan anti-Fy (Duffy) (10%) en dan pas anti-K (8%).

In de groep vrouwen met IEA in het begin van de zwangerschap werden bij minstens 6% (1 op de 16) van de vrouwen nog nieuwe IEA ontdekt in de loop van de zwangerschap, met name anti-c. Deze IEA kunnen bij de screening in heel lage titer aanwezig zijn geweest en toegenomen tijdens de zwangerschap, maar ook kunnen ze ontstaan zijn doordat tijdens de zwangerschap rode bloedcellen van het kind naar de moeder gaan, waarna de moeder nieuwe antistoffen gaat maken.

Hoe vaak komt ernstige HZFP voor?

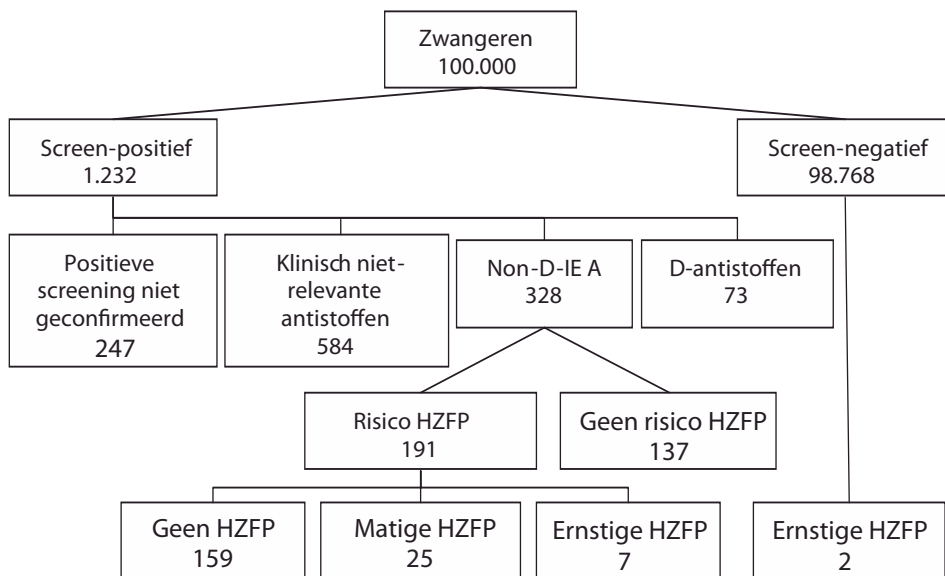
Onder ernstige HZFP verstaan we sterfte door bloedgroepantistoffen of de noodzaak tot een transfusie voor het kind tijdens de zwangerschap of in de eerste week na de geboorte. Sterfte kwam niet voor tijdens de studie. Wel werden in 1,5 jaar 21 kinderen ernstig ziek door non-D-IEA, van wie er 5 IUT's nodig hadden, 10 wisseltransfusies na de geboorte en 6 alleen een bloedtransfusie.

Figuur 1 laat o.a. zien hoe vaak een positieve screening voorkwam per 100.000 vrouwen, hoe vaak IEA aanwezig waren die de placenta kunnen passeren en HZFP kunnen veroorzaken (klinisch relevante antistoffen), hoe vaak er daadwerkelijk risico op HZFP was

omdat de partner de bloedgroep had waartegen de IEA gericht zijn, en hoe vaak deze IEA daadwerkelijk tot ernstige of matige HZFP leidden. Matige HZFP betreft de kinderen die na de geboorte uitsluitend met fototherapie behandeld werden.

De kinderen die een IUT nodig hadden, zouden zonder deze behandeling intra-uterien overlijden of ernstig ziek ter wereld komen met het risico op blijvende schade door ernstige anemie. In Nederland betreft dit per jaar 3 of 4 kinderen. Ook voor de kinderen die een wisseltransfusie nodig hebben (6 of 7 per jaar), is het van groot belang dat dit al voor de geboorte bekend is. Is dit niet het geval, dan zou de behandeling wel eens te laat ingezet kunnen worden met kernicterus als gevolg.

FIGUUR 1



De ernstige gevallen van HZFP werden meestal veroorzaakt door anti-K en anti-c, maar er waren ook 3 kinderen die ernstig ziek werden door andere Rhesusantistoffen (anti-C, -E, -e), waarvoor een wisseltransfusie of een gewone bloedtransfusie nodig was. Bij de meeste IEA was de kans op geelzucht verhoogd en was er vaker fototherapie nodig. Dit gold ook voor de Fy-antistoffen (Duffy), waarbij ernstige ziekte van het kind overigens nooit optrad. In de groep 'overige' antistoffen was fototherapie niet vaker nodig dan bij kinderen van moeders zonder antistoffen (4%).

In tabel 1 is weergegeven hoe vaak de verschillende soorten antistoffen in een jaar gevonden zullen worden in Nederland en hoe vaak kinderen (ernstig) ziek worden door deze antistoffen.

Kijkend naar criterium 1, kunnen we zeggen dat HZFP een ernstig gezondheidsprobleem is dat bij ongeveer 10 kinderen per jaar tot ernstige schade kan leiden, die door tijdige behandeling te voorkomen is. Dit aantal is vergelijkbaar met de opbrengst van andere screeningsprogramma's, bijvoorbeeld de neonatale screening op congenitale hypothyreoïdie of het adrenogenitaal syndroom. Aan criterium 1 is voldaan.

TABEL 1 TE VERWACHTEN AANTALLEN ZWANGERSCHAPPEN MET NON-D-IEA EN HZFP PER JAAR IN NEDERLAND (BIJ 200.000 BEVALLINGEN/JAAR)

IEA-specificiteit	aantal/jaar	risico HZFP*	kind Ag [†] pos.	IUT [‡]	WT [‡]	BT [‡]	extra fototherapie [§]
anti-K	156	36	12	3	1		5
anti-c	95	91	75	1	4	3	22
anti-E	185	116	61		1	1	11
Rh-IEA, non cED	87	38	25		1	1	5
anti-Duffy	45	37	26				4
overige	73	62	39				3
Totaal	641	380	238	4	7	5	54

* Risico op HZFP is aanwezig als de vader positief is voor de bloedgroep waartegen de moeder antistoffen heeft.

† Ag=antigeen. Antigeen positief betekent dat het kind de bloedgroep van de vader heeft geërfd, waartegen de moeder antistoffen heeft.

‡ Intra-uteriene transfusie; WT=wisseltransfusie; BT=bloedtransfusie in de eerste week

§ Extra fototherapie = extra, bovenop de kans bij kinderen zonder antistoffen

Criterion 5: Geschikte test?

Of een screeningstest geschikt is om een bepaalde ziekte op te sporen wordt bepaald door de aard van de test, maar ook door de mate waarin de test inderdaad alle ziektegevallen opspoorst (sensitiviteit) en een negatieve uitslag geeft als er geen sprake is van ziekte (specificiteit). De test zelf is simpel: er wordt een extra bepaling gedaan in een bloedmonster dat toch al wordt afgenomen.

Sensitiviteit van de screeningstest

In Nederland is gekozen voor eenmalige screening in het begin van de zwangerschap. Alleen Rhesus-D-negatieve vrouwen worden nog een tweede maal gescreend in week 30. Het is echter mogelijk dat in de loop van de zwangerschap nog IEA ontdekt worden, terwijl de screening in het begin van de zwangerschap negatief was. Het is van belang na te gaan of kinderen ernstig ziek worden door non-Rhesus-D-IEA ondanks een negatieve screening in het begin van de zwangerschap.

Gedurende 2 jaar werden via gynaecologen, kinderartsen en bloedtransfusielaboratoria gegevens verzameld over kinderen met ernstige HZFP ondanks een negatieve

screening. Er werden 7 kinderen gevonden, die allen een wisseltransfusie hadden gehad wegens anti-c (5 kinderen) of anti-E (2 kinderen). Dit komt in Nederland neer op 3-4 kinderen per jaar (zie ook Figuur 1). Dit betekent dat van alle kinderen die een IUT of een wisseltransfusie nodig hebben wegens non-D-IEA minstens 25% niet wordt opgespoord door de screening in het begin van de zwangerschap of anders gezegd dat de sensitiviteit van de screening maximaal 75% is.

Bij één van de 'gemiste' kinderen is kernicterus opgetreden met blijvende schade als gevolg. Een ander kind werd geboren met een ernstige anemie (Hb 2,4 mmol/L) en asfyxie, waarna een hersenbloeding optrad. Door tijdige opsporing hadden deze complicaties waarschijnlijk voorkomen kunnen worden.

Specificiteit en voorspellende waarde

De specificiteit van de screeningstest bedroeg 99%: in de meeste zwangerschappen waarin geen ernstige HZFP optrad was de screeningstest negatief. Doordat ernstige HZFP door non-D-IEA echter weinig voorkomt, was de positief voorspellende waarde (PPV) van een positieve screeningstest laag. Uit figuur 1 is af te leiden dat de kans op ernstige HZFP bij een positieve screening slechts 0.6% bedroeg (7/1.232). Ook als is vastgesteld dat potentieel gevaarlijke non-D-IEA aanwezig zijn en de vader is positief voor de bloedgroep waartegen de IEA gericht zijn, was de PPV nog slechts 3.7%. Als het kind daadwerkelijk positief was, was de kans 5.6%. Per antistof zijn er grote verschillen: Een K-positief kind had een kans van 26% op ernstige ziekte, een c-positief kind 10%, terwijl bij de andere Rhesusantistoffen (anti-C, -E, -e, -C^w) de kans 3% bedroeg.

Kijkend naar criterium 5 kunnen we zeggen dat de screeningstest zelf simpel is. De sensitiviteit van de test laat te wensen over. Deze kan worden verbeterd door c-negatieve zwangeren (19%) een tweede keer te screenen, zoals nu ook al gebeurt bij Rhesus-D-negatieve vrouwen. De positief voorspellende waarde van de test is laag. Het aandeel fout-positieve uitslagen kan verminderd worden door de screening en het specificiteitsonderzoek in hetzelfde laboratorium te laten plaatsvinden, waardoor meteen duidelijk is of er potentieel gevaarlijke antistoffen aanwezig zijn. Ook valt te overwegen om andere IEA dan anti-K of Rhesusantistoffen niet meer als gevaarlijke antistoffen te beschouwen. Daarnaast is het tegenwoordig mogelijk om door middel van kinderlijk DNA dat tijdens de zwangerschap in het bloed van de moeder aanwezig is, de D-, K-, c-, C-, e- of E-bloedgroep van het kind te bepalen. Dit is van belang als de vader heterozygoot is voor de betreffende bloedgroep, waardoor er een kans van 50% is dat hij deze bloedgroep doorgeeft aan het kind.

criterium 7: Natuurlijk beloop bekend?

Voor de OPZI-studie was niet goed bekend in hoeverre de verschillende non-D-IEA tot HZFP konden leiden. De studie heeft duidelijk gemaakt dat met name anti-K en anti-c ernstige HZFP kunnen veroorzaken. Het risico bij K-antistoffen en een K-positief kind is vergelijkbaar met dat van Rhesus-D-antistoffen. Voor andere Rhesusantistoffen is er wel een verhoogd risico op verhoogde bilirubinewaarden na de geboorte, maar het risico op ernstige anemie voor de geboorte is uiterst klein. Aan criterium 7 is hiermee voldaan.

Hoofdstuk 3

In dit hoofdstuk is onderzocht of er een onderscheid te maken is tussen vrouwen met een grote en met een heel kleine kans op de aanwezigheid van non-D-IEA. Als dit het geval zou zijn, kan in de laatste groep screening achterwege blijven en zouden er kosten bespaard kunnen worden. Dit is van belang voor het 9^e criterium van Wilson & Jünger.

In een case-control studie zijn gedurende anderhalf jaar gegevens verzameld van 900 vrouwen met non-D-antistoffen en van 968 vrouwen zonder antistoffen (de controlegroep) over de medische en verloskundige voorgeschiedenis. Hierin bleken een eerdere bloedtransfusie, een eerdere bevalling, een grote operatie (buikoperatie, orthopedische operatie, hartoperatie) en een hematologische ziekte (bijvoorbeeld sikkelcelanemie of thalassemie) onafhankelijke risicofactoren te zijn, die de kans op non-D-IEA verhogen. Als een bloedtransfusie was gegeven, was dit in 70% van de gevallen gebeurd bij een eerdere bevalling; in ongeveer 50% van deze cases zijn de IEA toe te schrijven aan de bloedtransfusie en in 50% aan de bevalling.

In de controlegroep had 31% geen enkele risicofactor, in de casegroep 5%. De kans op non-D-IEA bij vrouwen zonder risicofactoren was 1:700 (0.14%), maar kon bij aanwezigheid van één of meerdere risicofactoren oplopen tot 1:30 (3.5%). In de groep met ernstige HZFP was in alle gevallen minstens één risicofactor aanwezig.

Kijkend naar criterium 9 is het mogelijk de screening efficiënter te maken door deze achterwege te laten bij Rhesus-D-positieve vrouwen zonder risicofactoren (25-30% van de zwangeren) zonder dat cases van ernstige HZFP gemist worden. Voorwaarde hiervoor is dat risicofactoren zorgvuldig uitgevraagd en gedocumenteerd worden.

Daarnaast is preventie van zwangerschapsimmunisatie en ernstige HZFP mogelijk door vrouwen < 45 jaar c-compatibel bloed te transfunderen, naast het reeds bestaande beleid om K-negatief bloed toe te dienen aan vrouwen < 45 jaar. In Nederland is dat vrij eenvoudig te realiseren, omdat al het donorbloed getypeerd is voor de c-bloedgroep.

Hoofdstuk 4

Ook dit hoofdstuk is van belang voor het **5^e W&J criterium: Is er een geschikte test?**

Als eenmaal is vastgesteld dat er sprake is van potentieel gevaarlijke antistoffen en een positieve vader, is de volgende fase in het bepalen van het risico op HZFP dat de zwangerschap vervolgd wordt door regelmatige bepalingen van de antistoftiter en de ADCC-test. Deze laatste test bekijkt in vitro in hoeverre de aanwezige antistoffen in staat zijn rode bloedcellen af te breken die de bloedgroep dragen waartegen de antistoffen zijn gericht. In de OPZI-studie is vastgesteld dat er bij een titer ≥ 16 en/of een ADCC-test van $\geq 30\%$ risico bestaat op ernstige HZFP van respectievelijk 21% en 48%. Bij lagere waarden van de titer en de ADCC-test is er nauwelijks risico op ernstige ziekte (maximaal 7%) en is verdere diagnostiek niet nodig. Alleen voor K-antistoffen is nog nader onderzoek nodig naar deze afkapwaarden, omdat er te weinig K-positieve kinderen (19) in de studie voorkwamen.

De door de OPZI-studie vastgestelde afkapwaarden voor titer en ADCC-test zijn geschikt om onderscheid te maken tussen zwangerschappen met en zonder risico op ernstige HZFP, waarmee aan het 5^e criterium voldaan is.

Hoofdstuk 5

Dit hoofdstuk heeft betrekking op het 6^e criterium van W&J.

Criteria 6: Acceptabele test?

Om na te gaan wat zwangeren zelf van de screening op antistoffen vinden, werden door 233 vrouwen twee vragenlijsten hierover ingevuld. De eerste vragenlijst werd ingevuld tijdens de zwangerschap, op het moment dat de vrouwen wisten of ze al dan niet antistoffen hadden, en de tweede twee weken na de bevalling. Zowel vrouwen met antistoffen als vrouwen zonder antistoffen deden hieraan mee. Ook vrouwen met een niet geconfirmeerde positieve screening en vrouwen met klinisch niet-relevante antistoffen vulden de lijsten in (zie figuur 1).

De screening veroorzaakte bij screen-positieve vrouwen enige onrust, met name tijdens het wachten op de uitslag van het specificiteitsonderzoek en van de partnertypering, maar deze was beperkt en nam snel af in de loop van de zwangerschap. Twee weken na de bevalling verschilde de onrust niet tussen vrouwen met een positieve en negatieve screening.

De meeste vrouwen (50-70%) gaven aan dat ze meer informatie hadden wilden krijgen over zwangerschapsimmunisatie. Alleen bij vrouwen zonder antistoffen was dit duidelijk minder het geval. Men wilde vooral meer schriftelijke informatie (37%), mondelinge informatie (18%) en informatie via Internet (12%) over de gevolgen voor het kind (37%), voor de moeder (33%), voor een volgende zwangerschap (22%) en over de bloedonderzoeken (18%). Over de informatie over klinische diagnostiek en behandeling (echo's, dopplermetingen, tranfusies) was men wel tevreden.

De uiteindelijke mening over de IEA-screening, gebaseerd op een afweging van nut en belasting van de test, was bij alle groepen gelijk: men vond de screening 'redelijk belangrijk' voor andere zwangeren. Ook voor zichzelf vond men, achteraf gezien, de screening redelijk belangrijk. Alleen de vrouwen met antistoffen en een positieve partner vonden de screening voor zichzelf 'belangrijk'.

De studie toont aan dat aan criterium 6 is voldaan. Wel moet de verloskundige zorgverlener meer informatie verschaffen op het moment dat een positieve screening wordt gevonden.

Uit een, niet in dit proefschrift beschreven, enquête onder verloskundigen en gynaecologen was eerder al gebleken dat ook de verloskundige zorgverleners positief staan ten opzichte van de IEA-screening.

Hoofdstuk 6

Dit hoofdstuk heeft betrekking op **criterium 9: Kosten in balans met totale kosten van de gezondheidszorg?**

De kosten van de IEA-screening zijn in kaart gebracht, zowel voor het huidige programma als voor drie alternatieve scenario's: 1) Beperking van de monitoring tijdens de zwangerschap tot zwangerschappen met anti-c of anti-K en alleen een eenmalige labtest laat in de zwangerschap bij vrouwen met andere Rhesusantistoffen (anti-C, -E, -e, -C^w); 2) Subgroepscreening op basis van de in hoofdstuk 3 vastgestelde risicofactoren, waarbij Rhesus-negatieve vrouwen wel altijd worden gescreend; 3) Invoering van een tweede screening voor c-negatieve vrouwen. Hiervoor is het nodig dat bij alle vrouwen in het begin van de zwangerschap het c-antigeen bepaald wordt. De kosten van de verschillende scenario's staan in tabel 2.

De kosten van het huidige programma bedroegen € 2,6 miljoen/100.000 zwangeren; opsporing van één case met ernstige HZFP kost € 378.531; voorkomen van blijvende schade bij één kind kost € 3,5 - € 4,5 miljoen; één gewonnen Quality Adjusted Life Year (QALY) kost € 20.000 - € 67.000. De laagste bedragen gelden bij een 10% risico op kernicterus bij niet tijdig opgespoorde ernstige cases, de hoogste bedragen bij een risico van 5%. Monitoring van alleen zwangerschappen met c-, D- of K-antistoffen en eenmalig bij andere Rhesusantistoffen, gecombineerd met subgroepscreening op basis van risicofactoren, bespaart 25%, zonder dat ernstige cases gemist worden. 30% meer ernstige cases worden opgespoord door een tweede screening bij c-negatieve zwangeren (19%) tegen € 0,7 - 0,8 miljoen meerkosten per 100.000 zwangerschappen. Combinatie van selectieve tweede screening met subgroepscreening en beperkte monitoring kost € 2,6 miljoen/100.000

TABEL 2 KOSTEN SCREENING VOOR NON-D-IEA VOOR VERSCHILLENDE SCENARIO'S PER 100.000 ZWANGERSCHAPPEN (PRIJSNIVEAU 2004)

	Screening van alle zwangeren		Subgroepscreening	
	eerste trimester screening	extra 3e trimester screening bij c-negatieven	eerste trimester screening	extra 3e trimester screening bij c-negatieven
Huidige programma: monitoring alle zwangerschappen at risk, alle specificiteiten	€ 2.603.171	€ 3.384.850	€ 2.027.441	€ 2.729.840
Alleen monitoring van zwangerschappen met anti-K, anti-c; eenmalige labbepaling bij andere Rhesusantistoffen	€ 2.467.955	€ 3.249.634	€ 1.894.623	€ 2.597.023

zwangeren; € 378.531 per opgespoorde ernstige case, € 2,8 - € 3,9 miljoen per voorkomen case met blijvende schade en per QALY -€13.000 (besparing!) tot € 37.000.

Kijken we naar criterium 9, dan zijn de kosten van de IEA-screening in het huidige scenario acceptabel. Een meer efficiënte inrichting van de screening is er echter mogelijk. Bij invoering van subgroepscreening wegen de kosten van de screening zelfs op tegen de bespaarde kosten (namelijk van kinderen met blijvende schade).

Evaluatie IEA-screening

De IEA-screening voldoet in de huidige vorm aan de criteria van W&J. Enkele verbeteringen zijn mogelijk.

Een bijkomend voordeel van het bekend zijn van antistoffen is dat, als bij de bevalling een bloedtransfusie nodig is (bij 6% van de vrouwen met antistoffen is dit het geval), tijd bespaard wordt die nodig is voor het bepalen van de antistofspecificiteit nadat een positieve screening is gevonden. Hierdoor kan, met name in geval van spoed, sneller passend bloed worden toegediend.

Ook levert de screening het voordeel op dat Rhesus-D-antistoffen al in het begin van de zwangerschap worden ontdekt en niet pas in de 32^e week, zoals het geval was voor invoering van de IEA-screening. In de OPZI-studie is het effect hiervan niet verder uitgezocht, maar vanuit het LUMC is bekend dat IUT's bij zwangeren met Rhesus-D-antistoffen regelmatig al voor de 30^e week nodig zijn.

Hoofdstuk 7

In dit hoofdstuk wordt uitgezocht wat het effect is van de invoering van antenatale anti-D-profylaxe tijdens de eerste zwangerschap op nieuw gevonden Rhesus-D-antistoffen in de volgende zwangerschap én op het optreden van ernstige HZFP.

De studie betrof alle vrouwen die zwanger waren van hun tweede kind in 1999, 2002 en 2004, bij wie voor het eerst Rhesus-D-antistoffen werden ontdekt tijdens deze 2^e zwangerschap. In 1999 hadden de meeste vrouwen nog geen antenatale anti-D gekregen in hun voorgaande zwangerschap, terwijl in 2004 de meeste vrouwen dat wel gehad zouden moeten hebben. Bij de verloskundige zorgverlener werd nagevraagd of het vorige kind Rhesus-D-positief was en of na de vorige bevalling en in de vorige zwangerschap anti-D was toegediend. Om het effect van de antenatale anti-D-toediening goed te kunnen bestuderen, werd alleen gekeken naar de vrouwen die na de vorige bevalling wel anti-D hadden gekregen. Deze groep werd verdeeld in vrouwen die wel en geen antenatale anti-D hadden gekregen in de vorige zwangerschap. Deze aantallen werden gedeeld door de op basis van bevolkingsstatistieken te verwachten aantallen Rhesus-D-negatieve vrouwen, zwanger van hun tweede kind, die wel en geen antenatale anti-D kregen in hun eerste zwangerschap (bevallen van het eerste kind ná respectievelijk vóór 15-9-1998).

De kans op de aanwezigheid van nieuwe Rhesus-D-antistoffen in de 2e zwangerschap bij vrouwen die vorige een Rhesus-D-positief kind hadden gekregen en alleen postnataal anti-D hadden gekregen was 0.67%, en bij vrouwen die zowel antenataal als postnataal anti-D hadden gekregen 0.29%. Dit verschil was statistisch significant.

Ook de kans op ernstige HFZP bleek gehalveerd te zijn, al was dit verschil niet significant.

Om één Rhesus-D-immunisatie in een volgende zwangerschap te voorkomen moet anti-D worden toegediend tijdens de eerste zwangerschap aan 357 vrouwen en om één geval van ernstige HZFP te voorkomen aan 1.255 vrouwen (Number Needed to Vaccinate= NNV). Als de antenatale anti-D-profylaxe wordt uitgebreid naar alle zwangerschappen bedragen de NNV's voor de hele groep Rhesus-D-negatieve zwangeren ter voorkoming van één Rhesus-D-immunisatie en één kind met ernstige HZFP 570 respectievelijk 2.339. De NNV's voor de toediening aan vrouwen met kinderen bedragen 1.101 voor het voorkomen van één immunisatie en 7.856 voor het voorkomen van één geval van ernstige HZFP.

Invoering van foetale D-typering in maternaal plasma, voorafgaand aan antenatale anti-D-toediening, kan alle NNV's met 40% verlagen, aangezien 40% van de Rhesus-D-negatieve zwangeren zwanger is van een Rhesus-D-negatief kind.

Hoofdstuk 8

In de groep vrouwen die Rhesus-D-antistoffen hadden gemaakt ondanks antenatale en postnatale anti-D bij het vorige kind, werd gekeken welke factoren de kans hierop

verhogen. Daarvoor werden 42 vrouwen met Rhesus-D-antistoffen vergeleken met 339 vrouwen zonder antistoffen. Onafhankelijke risicofactoren waren de leeftijd van de vrouw (hoe jonger, des te meer kans op Rhesus-D-antistoffen), een niet-spontane baring (vacuümextractie, tangverlossing of keizersnede), serotiniteit (bevalling 2 of meer weken na de uitgerekende datum) én een bloedtransfusie bij de bevalling. Tabel 3 geeft de absolute kans weer op de aanwezigheid van Rhesus-D-antistoffen bij de aanwezigheid van (combinaties van) risicofactoren. De leeftijd is ingedeeld in ouder en jonger dan de gemiddelde leeftijd in de controlegroep bij de eerste partus (29 jaar en 4 maanden).

TABEL 3 MODELLERING VAN HET RISICO OP RHESUS-D-IMMUNISATIE IN DE 2E ZWANGERSCHAP NA TOEDIENING VAN ANTE- EN POSTNATALE ANTI-D IN DE EERSTE ZWANGERSCHAP, IN AANWEZIGHEID VAN RISICOFACTOREN

		leeftijd bij eerste partus > 29.3 jaar		leeftijd bij eerste partus < 29.3 jaar	
		amenorrhoe- duur < 42 weken	amenorrhoe- duur ≥ 42 weken	amenorrhoe- duur < 42 weken	amenorrhoe- duur ≥ 42 weken
spontane partus	geen bloedtransfusie	0.2%	0.6%	0.4%	1.0%
	bloedtransfusie	0.7%	1.3%	1.0%	1.6%
kunst- verlossing	geen bloedtransfusie	0.4%	1.0%	0.7%	1.3%
	bloedtransfusie	1.1%	1.7%	1.4%	2.0%

Een kunstverlossing en een keizersnede veroorzaken een grotere foetomaternale transfusie (FMT). Bij een bevalling waarbij een bloedtransfusie nodig was, heeft het nageboortetijdperk langer geduurd en zal er vaker geprobeerd zijn de placenta geboren te laten worden, waardoor ook een grotere FMT is opgetreden. Het is daarom aan te raden in deze situaties onderzoek te doen naar de grootte van de FMT of zonder meer extra anti-D te geven. Als dit beleid alle immunisaties na een kunstverlossing of bloedtransfusie zou kunnen voorkomen, is het NNV ± 110.

Bij serotiniteit zou de in week 30 toegediende anti-D 'opgebruikt' kunnen zijn. Mogelijk zou het geven van 2 x 500 IE in de 28e en 34e week dit probleem kunnen verminderen. Verder onderzoek hiernaar is echter nodig.

De leeftijd als risicofactor is op dit moment niet te verklaren.

Hoofdstuk 9

In dit hoofdstuk worden de bevindingen uit de voorafgaande hoofdstukken samengevat en besproken. Op basis hiervan worden de volgende aanbevelingen gedaan:

Verbeteringen van het preventieprogramma non-D-zwangerschapsimmunisatie

Aanbeveling 1:

Vrouwen onder de 45 jaar dienen bij een bloedtransfusie bloed te ontvangen dat K-negatief is en c-compatibel.

Aanbeveling 2:

Bij c-negatieve vrouwen dient een tweede IEA-screening in het derde trimester van de zwangerschap te worden verricht. Hiervoor is een standaard typering van het c-antigeen nodig bij het bloedonderzoek in het begin van de zwangerschap.

Aanbeveling 3:

Subgroepscreening met uitsluiting van D-positieve vrouwen zonder een eerdere bevalling, bloedtransfusie, grote operatie of hematologische ziekte, zou geïntroduceerd kunnen worden, mits alle verloskundige zorgverleners deze risicofactoren zorgvuldig uitvragen en documenteren bij alle zwangeren.

Aanbeveling 4:

Monitoring van zwangerschappen bij vrouwen met IEA door middel van laboratoriumtesten en zo nodig door middel van klinische diagnostiek kan beperkt worden tot vrouwen met D-, K- of c-IEA met een antigeen-positieve partner. In zwangerschappen met andere Rhesus-IEA volstaat een eenmalige laboratoriumbepaling rond week 34-36 om te kunnen bepalen of klinische observatie van de pasgeborene nodig is.

Aanbeveling 5:

Monitoring door middel van klinische diagnostiek van zwangerschappen met K- of c-IEA is nodig bij een antistoftiter ≥ 16 en/of een ADCC-test van $\geq 30\%$.

Aanbeveling 6:

Centralisatie van de IEA-screeningen in het eerste en derde trimester, inclusief typering van de ABO-bloedgroep en van het c- en D-antigeen, en van het specificiteitsonderzoek, dient in overweging te worden genomen. Dit voorkomt een groot deel van de initiële 'fout-positieve' screeningsuitslagen en geeft de beste mogelijkheden voor monitoring van de opbrengst van de screeningen, met name van de nieuw in te voeren tweede screening van c-negatieven.

Aanbeveling 7:

De bestaande richtlijnen betreffende labmonitoring en klinische diagnostiek van

zwangerschappen met IEA, inclusief het moment van verwijzing naar de tweede lijn of naar het LUMC, evenals de te verrichten diagnostiek bij de pasgeborene, moeten herzien worden, mede gebaseerd op de resultaten van de OPZI-studie, door vertegenwoordigers van alle betrokken beroepsgroepen: verloskundigen, huisartsen, gynaecologen, kinderartsen en laboratoria.

Aanbeveling 8:

De bestaande materialen voor patiëntenvoorlichting moeten herzien worden, zodat ze aansluiten bij de bijgestelde richtlijnen en bij de informatiebehoefte van zwangeren, zoals vastgesteld in de OPZI-studie.

Verbeteringen van het preventieprogramma Rhesus-D-immunisatie

Aanbeveling 1:

Antenatale anti-D-profylaxe, bestaande uit één dosis van 1000 IE anti-D Ig aan zwangeren zonder een levend kind, moet gehandhaafd blijven. De recente uitbreiding van de antenatale profylaxe naar alle zwangeren is discutabel, gezien de geringe meeropbrengst, zeker in vergelijking met andere maatregelen (aanbeveling 2), de relatieve schaarste aan anti-D en de belasting van de anti-D-donoren.

Aanbeveling 2:

Een vaginale kunstverlossing en een bloedtransfusie bij de bevalling moeten worden toegevoegd aan de lijst met risicofactoren voor Rhesus-D-immunisatie. In de bestaande richtlijnen dienen de aanbevelingen bij aanwezigheid van deze risicofactoren een prescriptief karakter te krijgen, dus niet alleen adviserend zoals nu het geval is.

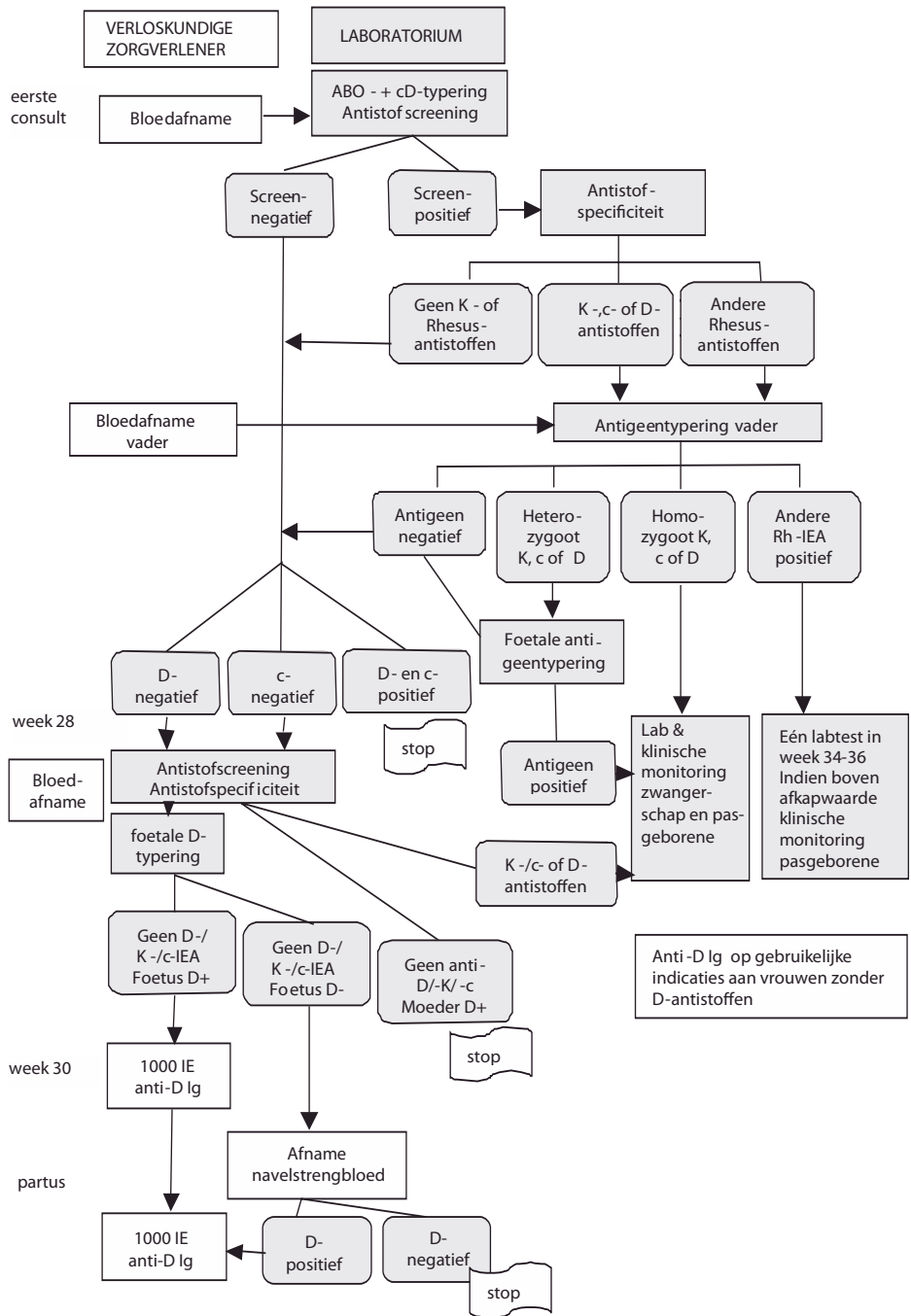
Aanbeveling 3:

Vervangen van één dosis van 1000 IE anti-D Ig in week 30 door twee doses van 500 IE in week 28 en week 34 wordt op dit moment niet aanbevolen, omdat niet duidelijk is of dit de kans op het ontwikkelen van Rhesus-D-antistoffen in serotiëne zwangerschappen daadwerkelijk vermindert.

Aanbeveling 4:

Screening op het foetale Rhesus-D-antigeen in moederlijk plasma voorafgaand aan de toediening van antenatale anti-D-profylaxe dient zo spoedig mogelijk ingevoerd te worden, zodat onnodige toediening van anti-D aan vrouwen die zwanger zijn van een Rhesus-D-negatief kind, voorkomen wordt.

FIGUUR 2 VOORSTEL BIJGESTELD PROGRAMMA OPSPORING EN PREVENTIE ZWANGERSCHAPSIMMUNISATIE



CURRICULUM VITAE

1954 Geboren op 21 maart te 's-Gravenhage

OPLEIDING

1972 Diploma Gymnasium β , Carolus Clusius College te Zwolle
1972-'75 Opleiding tot verloskundige, Kweekschool voor Vroedvrouwen te Amsterdam
1988-'90 Docentenopleiding HGZO/WVC, Faculteit der Bewegingswetenschappen, Vrije Universiteit te Amsterdam
1990-'98 Doctoraalstudie Beleid en Management Gezondheidszorg, Erasmus Universiteit, Rotterdam; Cum laude afgestudeerd op een kwalitatieve studie naar het besluitvormingsproces van verloskundigen over het verloskundig beleid

WERK

1975-1993 Eerstelijns verloskundige te Dordrecht in solo- en duo-/triopraktijk met achtereenvolgens Marianne Zijderveld, Nelleke Smetsers & Jetske Vocke, en Marian Karssen
1993-2001 Docent/stafid Stichting Rotterdamse Opleiding tot Verloskundige
dec 2001- Onderzoeker Sanquin Reseach en Academisch Medisch
maart 2007 Centrum, afdeling Sociale Geneeskunde, te Amsterdam, ten behoeve van de OPZI-studie
2007-heden Coördinator Facultatieve Module Verloskunde voor Huisartsen, huisartsopleiding Groningen
2007-heden Beoordelaar DES-fonds Voorburg

RELEVANTE NEVENFUNCTIES

1991-1994 Bestuurslid/secretaris Catharina Schrader Stichting
2002-heden Lid Raad van Advies Wetenschappelijke Masteropleiding Verloskunde, Academisch Medisch Centrum te Amsterdam
2008 - Namens de KNOV Lid van de werkgroepen Prenatale Screening Infectieziekten & Erythrocytenantistoffen en Nationale Hielprikscreening

Joke Koelewijn is sinds 1975 getrouwd met Cor Flobbe. Zij hebben samen vier kinderen: Liesbeth (1981), Marleen (1983), Amanuel (1985) en Theodros (1989).

PUBLICATIES en LEZINGEN

Peer-reviewed tijdschriften

Engelfriet CP, Reesink HW, Judd WJ, Ulander VM, Kuosmanen M, Koskinen S, Rouger P, Morelati F, Tantalo V, Fujii T, de Haas M, van der Schoot CE, Overbeeke M, **Koelewijn J**, Bonsel G, Vrijkotte T, Zupańska B, Martin-Vega C, Parra Lopez R, de Silva M, Contreras M, Panzer S, Ulm B, Mayr WR. Current status of immunoprophylaxis with anti-D immunoglobulin. *Vox Sang* 2003; 85(4):328-337.

Van der Schoot CE, Soussan AA, **Koelewijn J**, Bonsel G, Page-Christiaens LG, de Haas M. Non-invasive antenatal RHD typing. *Transfus Clin Biol*. 2006; 13(1-2): 53-7.

Koelewijn JM, de Haas M, Vrijkotte TG, Bonsel GJ, Van der Schoot CE. One single dose of 200 microg of antenatal RhIG halves the risk of anti-D immunization and hemolytic disease of the fetus and newborn in the next pregnancy. *Transfusion* 2008; 48(8):1721-1729.

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.

Koelewijn JM, Vrijkotte TGM, de Haas M, van der Schoot CE, Bonsel GJ. Women's attitude towards prenatal screening for red blood cell antibodies, other than RhD. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2008, 8:49.

Andere publicaties

Koelewijn J. Commentaar bij uitspraak Medisch Tuchtcollege te Amsterdam. *Tijdschrift voor Verloskundigen* 1991, 16(4):169-170.

Koelewijn J. Ongelukkig afgelopen bevalling na bekkentrauma: huisartsen verloskundigen gewaarschuwd. *Tijdschrift voor Verloskundigen* 1991, 16(6): 248-251.

Koelewijn J. Standaard screening toxoplasmainfecties niet zinvol. *Tijdschrift voor Verloskundigen* 1991, 16(9):338-341.

Koelewijn J. Nogmaals: preventie toxoplasmose, screening en/of voorlichting? Tijdschrift voor Verloskundigen 1991, 16(11):427-429.

Koelewijn J. Catharina Schrader, een vroedvrouw van vroeger. Vrouw en Gezondheidszorg 1992, 1(5):14-15.

Koelewijn J. Bevallen in Ethiopië. Kwaliteit van zorg ook bij beperkte middelen mogelijk. Tijdschrift voor Verloskundigen 1994, 19(5): 222-224.

Koelewijn J. Systematische analyse noodzakelijk. Commentaar bij 'Ouders vertellen hun verhaal'. Tijdschrift voor Verloskundigen 1995, 20(2):68-69.

Koelewijn J. De Wet Geneeskundige Behandelingsovereenkomst (WGBO). Wet vergroot rechtszekerheid cliënt én hulpverlener. Tijdschrift voor Verloskundigen 1995, 20(3): 145-150.

Koelewijn J. Een ernstig geval van asfyxie. Commentaar bij uitspraak medisch tuchtcollege Groningen. Tijdschrift voor Verloskundigen 1996, 21(3):35-37.

Koelewijn J. Wanneer is lang ook 'te lang'? Vroedvrouwencasus. Tijdschrift voor Verloskundigen 1997,22(1):42-43.

Koelewijn J. Leefwereld cliënte van invloed op besluitvorming. Vroedvrouwencasus. Tijdschrift voor Verloskundigen 1997,22(1):43-45.

Koelewijn J. Evidence Based Midwifery?!. Tijdschrift voor Verloskundigen 1997, 22(2):6-10.

Koelewijn J. Vroedvrouwen moeten hun bestaansrecht waarmaken. Interview met Marianne Amelink-Verburg. Tijdschrift voor Verloskundigen 1997, 22(5):28-34.

Koelewijn J. De verloskundige hulpverlener en evidence-based medicine. In: Slager E, Amelink-Verburg MP, Springer MP, van Geijn HP, van Kets HE (red). Screening in de verloskunde anno 1998. Rotterdam: Nutricia Nederland BV:47-53.

Koelewijn J, van der Aa M, van den Boogaard M, Schoon A. De nieuwe afstudeeropdracht. Uit de school geklapt. Tijdschrift voor Verloskundigen 1999, 24(11):770-771.

Koelewijn J. Verloskundige visie: waar praten we over? Vision-based medicine. Tijdschrift voor Verloskundigen 1999. 24(12):833-839.

Lelie A, **Koelewijn J.** Relatie op drift. Overlegmodellen. Tijdschrift voor Verloskundigen 2001. 26(10):833-839:758-765.

Koelewijn J. Evaluatie van de screening op irregulaire antistoffen en antenatale anti-D-profylaxe in de zwangerschap. CLB bulletin. 2002(1):2-4.

Koelewijn J, Vrijkotte T, de Haas M, van der Schoot E, Bonsel G. Hoe zinvol is de screening op irregulaire antistoffen? Tijdschrift voor Verloskundigen 2007, 32(1):22-28.

Lezingen

1993. 'Kwaliteit van Zorg'. Landelijke nascholingsdag voor verloskundigen over de wet BIG. Amersfoort.

19-3-1998. 'De verloskundige hulpverlener en evidence-based medicine.' Congres Screening in de verloskunde anno 1998. Rotterdam.

1999. 'Verloskundige Visie'. Algemene Vergadering KNOV. Bilthoven.

16-5-2002. 'OPZI: Opsporing en preventie zwangerschapsimmunisatie'. Sanquin wetenschapsdag. Ede.

11-5-2004. 'Hemolytic disease of the newborn caused by non RhD-pregnancy immunization: results OPZI-study. Nederlandse Vereniging voor Bloedtransfusiegeneeskunde.' Ede.

27-10-2004. 'OPZI study: national evaluation screening for Irregular Erythrocyte Antibodies (IEA) and antenatal anti-D-prophylaxis.' Symposium bij promotie Inge van Kamp. LUMC, Leiden.

5-11-2004. 'De Visie op het Vroedvrouwenvak.' Gelderland symposium. Apeldoorn.

11-11-2004. 'Evaluation of Screening for Irregular Erythrocyte Antibodies and of the Antenatal anti-D-prophylaxis program.' Gynaecongres. Arnhem.

19-5-2005. 'Prevalence & incidence of non RhD-pregnancy immunization in the Netherlands:

results OPZI-study.' Nederlandse Vereniging voor Bloedtransfusiegeneeskunde. Ede.

25-11-2005. 'Irregulaire erythrocytenantistoffen en hemolytische ziekte van de pasgeborene; biedt opsporing voordeel?' OPZI wetenschapsdag. Amsterdam.

25-11-2005. 'Wat vinden zwangere vrouwen en zorgverleners van de IEA-screening? OPZI wetenschapsdag'. Amsterdam.

1-12-2005. 'Outcome of pregnancies with antibodies in The Netherlands: results OPZI-study.' British Blood Transfusion Society. Telfort.

6-9-2006. 'Effectiveness of a single gift of 1000 IU anti-D-prophylaxis in week 30 on the prevalence of RhD immunization in the first trimester of next pregnancy'. International Society of Blood Transfusion. Kaapstad.

20-9-2006. 'First trimester IEA screening to identify alloimmunized pregnancies at risk of severe non-RhD HDFN. Conclusions from a nationwide Dutch study.' Deutsche Gesellschaft für Bluttransfusion und Immunhämatologie. Frankfurt.

17-11-2006. 'Effectiviteit van de antenatale anti-D-profylaxe'. Gynaecongres. Arnhem.

DANKWOORD

Bij een grootschalige studie zoals de OPZI-studie zijn vele, vele mensen betrokken. Het risico is dan ook aanwezig dat ik in dit dankwoord iemand vergeet. Daarom: iedereen die op wat voor manier ook heeft meegewerkt, ook wie in dit dankwoord niet genoemd wordt, heel hartelijk bedankt! Zonder jullie was het nooit gelukt! In het bijzonder wil ik noemen:

De duizenden zwangeren/ moeders die hun gegevens ter beschikking hebben gesteld, vragenlijsten hebben ingevuld, telefonisch vele vragen hebben beantwoord en er mede voor gezorgd hebben dat navelstrengbloed werd afgenomen en opgestuurd en dat alle vragenlijsten werden ingevuld.

De honderden verloskundigen, gynaecologen, huisartsen en kinderartsen die vrouwen hebben geïncludeerd, vragenlijsten ingevuld, navelstrengbloed afgenomen en opgestuurd, icterus hebben enzovoorts. Een aantal van jullie heeft ook voorafgaand aan de studie hierover meegedacht en nuttige tips gegeven. Namens jullie allen zal Hanneke Wijma als paranimf aanwezig zijn bij mijn promotie.

De tientallen laboratoria die altijd bereid waren gegevens voor de studie na te zoeken en deze gegevens steeds snel en met grote precisie aanleverden. Enkele lab's wil ik met name noemen:

- Het laboratorium klinische chemie van het AMC. Voorafgaand aan de studie werd hier in samenwerking met Yvonne Hensgens een studie uitgevoerd naar de bepaling van hematologische parameters in navelstrengbloed. Vervolgens zijn tijdens de studie alle hematologische bepalingen in navelstrengbloed hier verricht.
- Het BIBO in Groningen (hoofd Corinne Hazenberg), dat alle cases uit Noord-Nederland heeft geïdentificeerd en aangemeld en de vele gegevens die in de loop van de studie nodig bleken, altijd binnen korte tijd aanleverde.
- En natuurlijk het 'lab van Marijke (Overbeeke)', ofwel het lab erythrocytenserologie. Jullie waren allemaal zeer betrokken bij de studie: bij het identificeren en aanmelden van cases, het nazoeken van allerlei gegevens die we - bij nader inzien - toch ook nog graag wilden hebben, het draaien van query's, verzenden van talloze materialen, het opzoeken van statussen, het verrichten van de serologische bepalingen in navelstrengbloed, DNA-typeringen van kinderen, en zelfs bij de vertaling van onze folder in het

Arabisch. Maar vooral kon ik, als 'leek' altijd bij jullie terecht voor uitleg over van alles en nog wat. Allemaal reuze bedankt. Namens jullie allemaal zal Claudia Folman, hoofd van het erylab, paranimf zijn op 14 januari.

Alle andere afdelingen van Sanquin die behulpzaam waren bij de studie, zoals: Immunohematologie Experimenteel, waar ik als epidemiologisch onderzoeker maar moeilijk mee kon praten over jullie research, maar iets heb ik er toch wel van opgestoken. Bij het secretariaat kon ik altijd terecht voor hulp op allerlei gebied. Ook het secretariaat van de Divisie Diagnostiek heeft veel werk voor OPZI verzet. De UDC kreeg te maken met OPZI in de vorm van vele - soms vieze - buisjes navelstrengbloed, die opgestuurd werden. De postkamer heeft overuren gedraaid door alle vragenlijsten die verstuurd werden. En zelfs van de afdeling Vaderschapsonderzoek kregen we ondersteuning in de vorm van afnamemateriaal voor DNA bij pasgeborenen.

De andere partner in de studie, het AMC. Met velen hebben we vragen die rezen tijdens de studie, besproken. Ook kregen we hulp bij het vertalen van onze materialen in het Engels en het Turks. Medewerkers van de afdeling Klinische Epidemiologie en Biostatistiek gaven waardevolle adviezen met als belangrijkste bijdrage de via Internet toegankelijke OPZI-database, onmisbaar bij een studie vanuit meerdere locaties. De repro-afdeling heeft veel drukwerk geleverd.

Het LUMC heeft ons gastvrij ontvangen en ons in de gelegenheid gesteld met eigen ogen te zien hoe de monitoring en behandeling van zwangeren met ernstige zwangerschaps-immunisatie in z'n werk gaat. Ook konden we altijd terecht met vragen. Vele gegevens over de ernstige cases binnen de studie werden zorgvuldig nagezocht door Jennie Verdoes.

Gedurende de gehele studie heeft het Onderzoekplatform Pre- en Postnatale Screening namens alle betrokken beroepsgroepen constructief meegedacht en oplossingen aangedragen voor allerlei problemen. Twee personen wil ik in het bijzonder noemen. Kitty van der Ploeg (TNO PG) heeft ons wegwijs gemaakt in het veld van de vele betrokkenen bij het screeningsproces. Maurice Wouters stelde ons in de gelegenheid in het VU Medisch Centrum gegevens te verzamelen over de resultaten van de IEA-screening rond de baring. Veel werk is daarbij verricht door Nel Som, die alle positieve screeningen heeft nagezocht in de labadministratie.

Songül Sabur en Nemma Koelewijn-Hafez vertaalden voorlichtingsmaterialen in

het Turks en in het Arabisch.

Vele studenten (geneeskunde, verloskunde en medische informatiekunde) hebben aan deelstudies gewerkt.. Hester van der Kroon voerde de studie naar parameters in navelstrengbloed uit, waarmee Hanneke al eerder een begin had gemaakt. Voor deze studie is navelstrengbloed verzameld in het AMC (Prof Dr. J. van der Post) en het OLVG (Dr. D. Bekedam). Mariët Braamskamp deed een deelstudie onder vrouwen met anti-E, een onderdeel van de studie dat nog een vervolg verdient. Renske Smit en Sarah Saraiva-Duivenvoorden werkten aan de coverage validation studie. Renske voerde daarnaast ook nog de studie in het VU Medisch Centrum uit én zij enquêteerde gynaecologen en verloskundigen telefonisch en schriftelijk over hun mening over de IEA-screening. Mariska Vonk en Femke Winia verzamelden gegevens over vrouwen met D-antistoffen. Ook Linda Veenstra participeerde in dit gedeelte van de studie. Kamil Bilgin deed de deelstudie naar de voorspellende waarde van labtesten, beschreven in hoofdstuk 4. Linda Meulemans en Anouk van Stam voerden de pilot uit van de vragenlijsten voor het onderzoek beschreven in hoofdstuk 5. Allemaal heel hartelijk bedankt.

Het meeste werk werd verzet binnen het OPZI-team. Rina Siemons en Ilona van der Poll-Laprè: jullie inzet voor de dataverzameling en -invoer én jullie ideeën voor verbetering van het proces waren van onschatbare waarde. Het bleef altijd gezellig, ook al waren de werkomstandigheden niet altijd optimaal met z'n drieën (en soms meer.....) in een warm hok met voor Ilona alleen een klein tafeltje.

Tanja, als postdoc had je het eigenlijk wel gehad met de dataverzameling. Desondanks heb je, zeker in het eerste jaar, nog heel veel data verzameld, waarvoor je zelfs naar het hoge Noorden moest afreizen. Je bleek heel goed in het maken van een prachtige lay-out voor CRF's en andere materialen. Maar vooral heb ik veel van je geleerd over het schrijven van een SPSS-syntax en kon ik bij jou altijd terecht voor vragen over analyses. Ik ben er dan ook trots op dat jij één van mijn copromotoren bent.

Masja, je was een zeer toegankelijke en betrokken projectleider. Daarnaast ben je ook nog eens een goede 'peoples manager' en een goed wetenschapper. Wat / wie had ik me nog beter kunnen wensen als copromotor?

Gouke, altijd vol met nieuwe, vaak goede ideeën; over OPZI, maar ook over heel veel andere zaken. Is er wel een onderwerp dat niet aan de orde is geweest

gedurende de OPZI-jaren? Jouw agenda is zo overvol, dat het vaak moeite kostte om tijd voor OPZI te vinden, maar als dat gelukt was, was jouw inbreng altijd waardevol en to-the-point.

Ellen, jij weet altijd weer nieuwe vragen te verzinnen, waardoor één mailtje al gauw een hele serie mails wordt. Intussen ben je dan ook een halve epidemioloog geworden, want je wilt altijd van alles het naadje van de kous weten. Voortvarend heb je de laatste maanden het proces bewaakt, knopen doorgehakt en je zondagen besteed aan mijn proefschrift. Mede daardoor is dit project dan nu toch echt afgerond. En nu je professor bent, ben je ook mijn eerste promotor.

Hanneke, heel bijzonder dat jij straks naast me staat als paranimf; als eerstelijner die de meeste OPZI-cases aanleverde, als collega-verloskundige, maar vooral als goede vriendin in goede en slechte tijden. Wie had dat kunnen denken toen we in 1972 als verlegen 'meisjes uit de provincie' in de Camperstraat begonnen?

Claudia, met plezier denk ik terug aan de periode dat we samen een kamer deelden.

Het was heel bijzonder om 5 jaar lang in het labwereldje te verkeren en te leren dat er meer is dan verloskunde. Ik weet nog maar een heel klein beetje van de erythrocytenserologie. Als er daarover moeilijke vragen komen op 14 januari, weet ik bij wie ik terecht kan.....

Tenslotte het thuisfront. Hadden jullie te leiden onder mijn promotietraject? Ik denk het eigenlijk niet. Dat is het voordeel van promoveren op latere leeftijd, als de meeste kinderen het huis al uit zijn. Liesbeth, Marleen en Amanuel, jullie leefden op afstand mee, maar hadden geen last van een bezige moeder. Tijdens mijn promotietraject zijn jullie alle drie afgestudeerd en aan jullie eerste baan begonnen. John, of je het leuk vindt of niet, jij bent nu echt wel gepromoveerd tot de ideale schoonzoon na het zorgvuldig corrigeren van al die lappen Engelse tekst. Thedy, jij liet me zien dat promoveren maar een aspect van het leven is, en eigenlijk niet eens het belangrijkste. Voor jou komt er ook een feest als je straks van school af gaat!

Mamma, heel bijzonder dat jij deze mijlpaal ook nog mee kunt maken.

Cor, jouw rol was vooral een relativerende: "Het is maar wetenschap" was een gevleugelde uitspraak van een andere prof die je vaak aanhaalde. Daardoor draaide mijn leven nooit alleen maar om mijn proefschrift, maar bleven we samen en met anderen het leven vieren.

Op een moment als dit realiseer ik me dat een goed verstand, een goede gezondheid, en een gelukkig leven met mijn dierbaren niet vanzelfsprekend zijn. Daarom zeg ik met Paulus:

Χαριν ἔχω τῷ ἐνδυναμωσαντι με Χριστῷ Ἰησοῦ τῷ κυρίῳ ἡμῶν
[1 Tim 2:12, Novum Testamentum Graece]

