

Veranderingen in het programma PSIE (Prenatale Screening Infectieziekten en Erythrocytenserologie)

Chris M. Hackeng | 15-02-2010 |

Programma PSIE tot op heden (IEA)

- 12^e week screening van alle zwangere vrouwen
 - BG, RhD
 - Screening Irregulaire Erythrocyten Antistoffen (IEA)
 - HBsAg, HIV (as & P24-ag), Lues (TPHA/TPPA)
- Indien IEA screening positief, identificatie door Sanquin/BIBO (specificiteit (+ Ag vader), Ig-klasse, ADCC)

- 30^e week, indien RhD negatief
 - Bepaling BG, RhD, IEA (Sanquin)
 - Antenatale anti-D profylaxe

- Postpartum, indien RhD neg en kind RhD pos (navelstreng):
 - Postnatale anti-D profylaxe

Resultaten OPZI-studie

- Zwangerschappen gedurende twee perioden van 9 maanden
- 305.700 zwangerschappen
- Outcome gerelateerd aan IEA (IUT, WT, BT, FT)
- 5 IUT (4 anti-K, 1 anti-c)

Resultaten OPZI-studie

Tabel 5.1. Ernstige HZP naar dominante non-Rhesus-D-IEA, ontdekt in begin van de zwangerschap , bij 584 cases at risk voor HZP (partner pos/niet getypeerd)

Dominante IEA-specificiteit begin zwangerschap waarvoor partner positief/ niet getypeerd	No	Bevalling > = 16 weken	IUT ¹	Alleen WT ²	Alleen BT ³ < 1 week	Voorspellende waarde positieve test	
						Zeer ernstige HZP (%)	Ernstige HZP (%)
anti-K	46	43	4	1 (K+c)	0	11,6 (5/43)	11,6 (5/43)
anti-c	146	142	1	6 (2x c+E)	5 (1x c+A)	4,9 (7/142)	8,5 (12/142)
anti-E	183	174	0	1 (c+E) ⁵	1 (E + B)	0,6 (1/174)	1,1 (2/174)
Rhesus, non cDE	54	53	0	2 (e, C + Jk(a))	0	3,8 (2/53)	3,8 (2/53)
anti-Fy	57	57	0	0	0	0	0
overige non-RhD-IEA	98	98	0	0	0	0	0
Totaal	584	567	5	10	6	2,6 (15/567)	3,7 (21/567)
	%	%	%	%	%	%	%
Prevalentie/305.400 zwangeren	0,19	0,18	0,002	0,003	0,002	0,005	0,007

¹ IUT = Intra = uteriene transfusie, al dan niet gevolgd door WT en/of BT

² WT = Wisseltransfusie, al dan niet gevolgd door BT

³ BT = Bloedtransfusie

⁴ Positieve test = at risk voor HZP door non-Rhesus-D-IEA bij > = 16 weken zwangerschap

⁵ In begin zwangerschap alleen anti-E, anti-c tijdens zwangerschap ontdekt

Resultaten OPZI-studie

TABLE 3. Outcomes index pregnancies and controls, according to antigen status of the child (liveborn only, n = 1387)

Dominant alloantibody specificity other than anti-D*	Number	Severe HDFNS [§] (n = 1387)			Hb of cord blood (n = 1020)		Hct of cord blood (n = 913)		Recognized Icterus (n = 1379)		Phototherapy (n = 1384)			
		Total, number (%)	Number of IUTs	Number of ETs	Number of BTs	Mean (SD), g/dL**	<Mean – 2SD, %	Mean (SD)	<Mean – 2SD, %	Number	%	Number	%	Days mean
Antigen positive†	403													
Anti-K	19	5 (26.3) ^a	4	1	0	14.9 (2.7)	8.3	0.47 (0.11) ^f	18.2 ^g	7	37 ^k	8	42 ^a	3.4
Anti-c	118	12 (10.2) ^a	1	6	5	14.9 (1.9) ^c	11.4 ^g	0.49 (0.08) ^c	8.5 ⁱ	46	39 ^a	39	33 ^a	4.3 ^m
Anti-E	95	2 (2.1) ^b	0	1	1	15.2 (1.7)	2.7	0.50 (0.06) ^g	1.5	26	27 ^a	18	19 ^a	2.4
Anti-Rh other than -c, -D, -E	40	2 (5.0) ^b	0	2	0	14.8 (1.5) ^d	2.9	0.49 (0.07) ^f	9.7	12	30 ^a	8	20 ^a	4.0
Duffy antibodies	42	0	—	—	—	16.0 (2.0)	0.0	0.52 (0.08)	4.5	11	26 ^b	6	14 ^m	5.0 ⁿ
Anti-A/-B‡	30	0	—	—	—	14.7 (2.0) ^e	7.4	0.48 (0.11) ^h	12.0 ^l	4	13	3	10	3.0
Other	59	0	—	—	—	15.2 (1.8)	4.2	0.51 (0.06)	0.0	11	19 ^j	4	7	2.5
Controls and antigen negative children†	964	0	—	—	—	15.5 (1.7)	2.4	0.52 (0.07)		102	11	39	4	2.8
Unknown antigen†	20††	0	—	—	—	No data	No data	3	16	2	19			

Wijzigingen PSIE (1)

- Advies Gezondheidsraad
- Naast 1^e trimester RhD-typing wordt ook de Rhc-typing uitgevoerd (laboratoria)
- Alle Rhc-negatieve vrouwen krijgen in 27^e week (voorheen 30^e week) een IEA-screening aangeboden, zoals nu bij RhD-negatieve zwangeren gebeurt (Sanquin/BIBO)
- 15 % zwangeren is RhD-neg, 18 % zwangeren is Rhc-neg

Wijzigingen PSIE (2)

- Antenataal anti-D wordt in 30^e week bij 40 % van de zwangeren ten onrechte toegediend (draagster RhD-negatief kind). Postpartum wordt anti-D obv navelstreng typering toegediend
- Anti-D is bloedprodukt, schaars, duur, belasting donoren.
- De 30^e week VP wordt 27^e week. Uit dit monster wordt de foetale RhD-typering uitgevoerd (materiaal plasma). De foetale RhD typering is leidend voor de 30^e week toediening anti-D, alsmede de postnatale toediening
- Gedurende een evaluatieperiode van 1 jaar wordt navelstrengbloed in schaduw bepaald. Dit is nodig voor de logistieke validatie van de bepaling. Dit gebeurt centraal bij Sanquin.

Foetale RhD-typering

- Kleine hoeveelheden vrij foetaal DNA in maternale circulatie, afkomstig van syncytiotrofoblast

D-RhD ψ + moeder, RhDneg kind

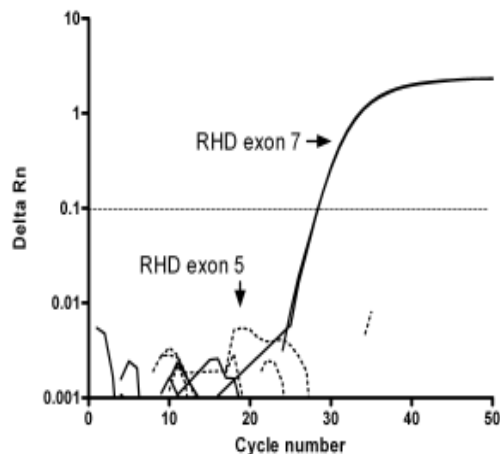


Fig. 2. RQ-PCR MPX on *RHD* exon 5 82 bp and exon 7 amplification plot of Sample 5539797. The amplification plot shows the real-time amplification of *RHD* exon 7 (Ct values, 28.33, 28.36, and 28.36; threshold set at 0.10, indicated by the dotted horizontal line), the *RHD* exon 5 82-bp fluorescent signal does not cross the threshold (Ct values, 50).

D-RhD ψ + moeder, RhDpos kind

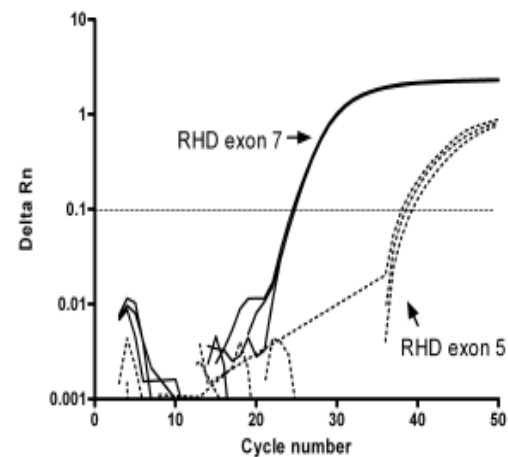
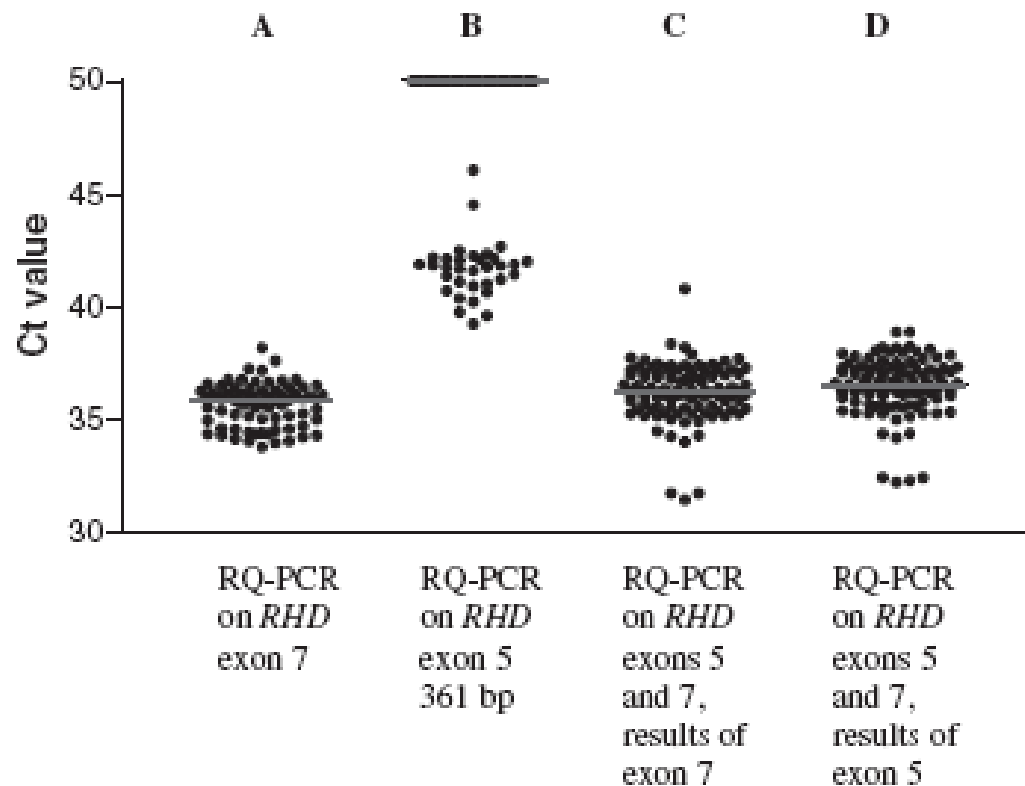


Fig. 3. RQ-PCR MPX on *RHD* exon 5 and exon 7 amplification plot of Sample 5539929. The amplification plot shows the real-time amplification of *RHD* exon 7 (Ct values, 24.45, 24.75, and 24.74; threshold set at 0.10, indicated by the dotted horizontal line) and *RHD* exon 5 82 bp (Ct values, 36.44, 37.41, and 36.89; threshold set at 0.03).

Grootkerk-Tax et al., transfusion (2006)

Foetale RhD-typering

- Kleine hoeveelheden vrij foetaal DNA in maternale circulatie, afkomstig van syncytiotrofoblast



Grootkerk-Tax et al., transfusion (2006)

Foetale RhD-typering

- Müller et al: 1084 genotyperingen met 1022 navelstreng RhD
- 12 discrepanties

TABLE 1. Twelve cases with antenatal real-time PCR results discrepant from the newborn's serology

Number of samples	Spin column		Magnetic tips		Newborn's serology	Buccal swab	Final RhD-status	Reason of discrepancy
	Initial PCR	Repeat PCR	Initial PCR	Repeat PCR				
1	Negative*	Positive†	Positive	NT‡	Positive	NT	Positive	Spin column false-negative
1	Negative	Positive	Negative	Positive	Positive	Positive	Positive	Spin column/magnetic tips false-negative
3	Positive	Positive	Positive	Positive	Negative	Positive§	Positive	Serology false-negative
3	Positive	Negative	Positive	Negative	Negative	Negative	Negative	Spin column/magnetic tips false-positive
4	Negative	NT	Positive	Negative	Negative	NT	Negative	Magnetic tips false-positive

* Negative = *RHD* Exon 5/7 not detected (molecular results) or D- (serologic results).

† Positive = *RHD*+ or D+.

‡ NT = not tested.

§ Two cases with weak D Type 2; one case proved to be normal D+ in a follow-up sample.

- FN foetale typering: 6 dagen RT, waardoor hoge maternale DNA concentraties
- FN serologie: 1 RhDpos, 2 weak RhD pos

Müller et al., transfusion (2008)

Foetale RhD-typing

- Müller et al: 1084 genotyperingen met 1022 navelstreng RhD

TABLE 2. Characteristics of real-time PCR and serology for the determination of the fetal/newborn's D status in 1022 cases

Variable	Spin column (%)	Magnetic tips (%)	Serology (%)
Sensitivity (n = 662)	99.7	99.8	99.5
Specificity (n = 360)	99.2	98.1	>99.7
Accuracy	99.5	99.2	99.7
Positive predictive value	99.5	99.0	>99.8
Negative predictive value	99.4	99.7	99.2

Müller et al., transfusion (2008)

Foetale RhD-typing

- Minon et al: 545 zwangeren
- 1 FP foetale RhD bij negatieve amniocentese: pte had niet ontvangen van RhD pos. donor (100 % sensitiviteit na exclusie)
- 3 FN met navelstreng serologie

Minon et al., transfusion (2008)

Samenvattend

- < 13^e week: naast RhD ook Rhc typering
- Rhc negatieve zwangeren krijgen ook 3^e trimester screening aangeboden, naast RhD negatieve zwangeren
- 3^e trimester screening gaat van 30^e naar 27^e week (NIET EERDER!!!)
- In 27 e week wordt foetale RhD typering uitgevoerd. Deze is leidend voor antenatale en postnatale anti-D profylaxe
- Gedurende 1 jaar wordt navelstrengbloed typering centraal uitgevoerd bij Sanquin, naast de foetale typering.

Minon et al., transfusion (2008)