



Factsheet Prenatale Screening Infectieziekten en Erythrocyten-immunisatie

Wat houdt het bevolkingsonderzoek PSIE in ?

De Prenatale Screening Infectieziekten en Erythrocytenimmunisatie (PSIE) is een landelijk bevolkingsonderzoek waarbij een zwangere vrouw tijdens het eerste verloskundig consult bloedonderzoek aangeboden krijgt. Het bloed wordt gescreend op hepatitis B (hepB), syfilis (lues), HIV, Rhesus (D)-antigeen, irregulaire erythrocytenantistoffen (IEA) en sinds 1 juli 2011 ook op Rhesus (c)-antigeen. Na de eerste bloedafname kunnen er binnen het bevolkingsonderzoek verschillende vervolgacties in gang gezet worden als de resultaten daartoe aanleiding geven.

Het bevolkingsonderzoek heeft als doel hepatitis B- en HIV-dragerschap, congenitale syfilis en hemolytische ziekte van de foetus en/of de pasgeborene te voorkomen.

1. Ziektebeeld

Het bevolkingsonderzoek Prenatale Screening Infectieziekten en Erythrocytenimmunisatie heeft als doel een aantal ernstige aandoeningen bij de on- en pasgeborene voorkomen. Er wordt gescreend op twee groepen van aandoeningen:

Met de screening op de *infectieziekten* hepatitis B, HIV en syfilis wordt een eventuele besmetting van de moeder vroegtijdig gesignaleerd. Hierdoor kan vroegtijdig actie worden ondernomen om de gevolgen van besmetting van het kind te voorkomen of minimaliseren.

- Hepatitis B is een acute of chronische leverontsteking, veroorzaakt door het hepatitis B-virus (HBV). Hepatitis B kan heel acuut verlopen: van elke 1000 patiënten overlijdt er één op korte termijn. Actieve chronische hepatitis B kan behandeld worden, maar therapie is niet altijd succesvol. Bij jonge kinderen blijft de ziekte vaak onopgemerkt. Oudere kinderen en volwassenen hebben vaker verschijnselen zoals hangerigheid, koorts, uitslag of gewrichtsklachten, geelzucht en leverstoornissen. Bij kinderen die tijdens of na de geboorte besmet raken, is de kans groot dat hepatitis B een chronische ziekte wordt: 85-90% krijgt chronische hepatitis B met kans op ernstige leveraandoeningen, zoals levercirrose en levercarcinoom. Bovendien kan iemand met een chronische infectie anderen besmetten zonder dat zelf te weten.
- Een onbehandelde besmetting met het humaan immunodeficiëntievirus (HIV) kan leiden tot de diagnose aids waaraan de patiënt uiteindelijk zal overlijden. Door het tekortschieten van het immuunapparaat ontstaat een scala aan ziektebeelden. Met de introductie van een combinatie van meerdere middelen (Highly Active AntiRetroviral Therapy, HAART) zijn het klinisch verloop en de overleving van aids aanmerkelijk verbeterd. Een HIV-infectie verloopt bij kinderen over het algemeen sneller en heftiger dan bij volwassenen. Voor de overlevingsduur is het ongunstig als kinderen vroeg (in utero) geïnfecteerd raken. In het algemeen geldt dat hoe vroeger het kind symptomen van HIV-infectie krijgt, hoe slechter de prognose. Meer dan 80% van de onbehandelde kinderen ontwikkelt HIV-gerelateerde symptomen binnen twaalf maanden. Een kwart van de kinderen heeft binnen een jaar aids, terwijl anderen na acht tot tien jaar nog geen klachten hebben. Zuigelingen presenteren zich vaak met een ernstig verlopende pneumonie, diarree of groei- of ontwikkelingsachterstand. Een tweede groep kinderen vertoont pas ziekteverschijnselen na het eerste levensjaar of in de kleuterleeftijd.

Veel voorkomende beelden zijn pneumonie, lymfadenopathie, recidiverende bacteriële infecties, persisterende schimmelinfecties of leer- en gedragsmoeilijkheden. Een kleine groep kinderen ontwikkelt pas veel later, na het tiende levensjaar, symptomen.

- Syfilis, ook wel lues genoemd, is een seksueel overdraagbare infectieziekte die veroorzaakt wordt door de bacterie *Treponema pallidum*, subspecies *pallidum*. Tijdens een zwangerschap kan syfilis leiden tot een spontane abortus. Andere gevolgen kunnen zijn: het vroegtijdig breken van de vliezen, een voortijdige geboorte, sterfte tijdens de geboorte of een aangeboren (congenitale) syfilis bij het kind. Congenitale syfilis kan leiden tot huidafwijkingen, lever- of miltvergroting (hepatosplenomegalie), botontstekingen, longontsteking, voortdurende neusverkoudheid en hersenvliesontsteking. Hierbij kan sprake zijn van blijvende littekenvorming, onvolledige groei, verhoogde vatbaarheid voor allerlei infecties en een verstandelijke handicap.

Met de screening op *erythrocytenimmunisatie* wordt nagegaan of het bloed van de moeder irregulaire erythrocytenantistoffen (IEA) bevat die een abnormale afbraak van bloedcellen bij het (ongeboren) kind veroorzaken: hemolytische ziekte bij de foetus en pasgeborene (HZFP). Vooral zwangeren met bloedgroep Rhesus (D)- of Rhesus (c)-negatief lopen het risico IEA te maken. Tijdig ingrijpen (door toediening van anti-D) bij Rhesus (D)-negatieve zwangeren kan de vorming van antistoffen voorkomen. Voor zwangeren met bloedgroep Rhesus (c) negatief is geen profylaxe beschikbaar maar is goede monitoring vereist.

- HZFP geeft tijdens de zwangerschap vrijwel nooit symptomen die bij de standaardcontroles worden opgemerkt. Het enige symptoom zou kunnen zijn het voelen van minder kindsbewegingen, maar dit treedt lang niet altijd op en als het optreedt dan is het in een laat stadium. Bij de foetus zijn de belangrijkste verschijnselen anemie, decompensatio cordis en hydrops foetalis, soms resulterend in intra-uteriene vruchtdood. Na de geboorte ontstaat bij deze aandoening bovendien versterkte geelzucht (icterus neonatorum die kan leiden tot kernicterus) wat kan leiden tot hersenbeschadiging, als die niet behandeld wordt. Als bloedgroepantistoffen zijn aangetoond en uitslagen boven de grenswaarden liggen, moet klinisch diagnostisch onderzoek worden gedaan om de mate van anemie bij het kind vast te stellen. Bij een verdenking op zeer ernstige bloedarmoede zal worden besloten tot het geven van een intra-uteriene transfusie (prenataal) of wisseltransfusie (postnataal).

2. Doelgroep

De doelgroep voor het bevolkingsonderzoek PSIE bestaat uit zwangere vrouwen bij voorkeur vóór de 13^e week van hun zwangerschap.

3. Cijfers en feiten

Jaarlijks worden ongeveer 175.000 zwangere vrouwen gescreend waarmee het bevolkingsonderzoek een zeer hoog bereik heeft (>99%).

In opdracht van het CvB voert TNO de jaarlijkse procesmonitor voor het PSIE programma uit (actuele versie www.rivm.nl/procesmonitor-psie).¹ De monitoring gebeurt op basis van door het RIVM-DVP aangeleverde (geaggregeerde) gegevens. In de monitor worden de belangrijkste resultaten beschreven van het bevolkingsonderzoek PSIE in vergelijking met voorgaande jaren. De monitor omvat de gegevens van zwangeren met een bloedafnamedatum van het eerste bloedonderzoek voor de PSIE in het betreffende jaar.

PSIE (Screening 1 ^e bloedonderzoek in 2017)	Cijfer
Prevalentie per aandoening waarop gescreend (monitor 2017, deels schattingen)	<p>Infectieziekten: HepB 480 (0,28%) Syfilis 25 (0,01%) HIV 112 (0,07%)</p> <p>Erytrocytenimmunisatie: RhD-neg 24.735 (14,5%) Rhc-neg 34.673 (20,4%) IEA 535-664 (0,31-0,39%) (pot. klinisch relevant)</p>
Omvang doelgroep (monitor 2017, schatting)	172.397
Aantal gescreend (monitor 2017)	170.212
Deelnamegraad (monitor 2017, schatting)	99%
Fout-positieven Prenatale Foetale RhD-Typering	0,57%
Niet conclusief: advies navelstrengbloedtypering	0,21%
Fout-negatieven Prenatale Foetale RhD-Typering	0,03%
(Bron: Sensitivity of fetal RHD screening for safe guidance of targeted anti-D immunoglobulin prophylaxis: prospective cohort study of a nationwide programme in the Netherlands. BMJ 2016; 355:i5789)	
Tijdigheid screening/interventie (monitor 2017)	<p>Screening(<wk13) 79,6% wk27 RhD-neg 90,7% wk27 Rhc-neg 85,0%</p> <p>Anti-D antenataal 73,8% Anti-D postnataal 99,5% HBIg (< 2 uur) 73,5% HBIg (<48 uur) 98,4%</p>
Gezondheidswinst (aantal voorkomen gevallen bij de foetus en/of pasgeborene, jaarlijks)	<p>Voorkomen infecties: 5-10 HIV-, 50-75 HBV- en 10 syfilis-infecties</p> <p>Voorkomen gevallen foetale sterfte of hersenbeschadiging: 11 door screening IEA 3 door 2e screening Rhc 55 door toediening anti-D</p>
<p>Bronnen :</p> <p>Op de Coul et al. Antenatal screening for HIV, hepatitis B and syphilis in the Netherlands is effective. BMC Infectious Diseases 2011, 11:185</p> <p>Koelwijn 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.</p>	

De resultaten uit **procesmonitor 2017** komen overeen met de resultaten uit voorgaande jaren sinds 2007. De gerapporteerde dekkingsgraad is sinds 2005/6 stabiel en internationaal gezien op een zeer hoog niveau (>99%). De prevalentieschattingen voor de aandoeningen waarop wordt gescreend zijn vergelijkbaar met voorgaande jaren. De verschillende delen van het bevolkingsonderzoek PSIE worden voor het merendeel ook tijdig uitgevoerd.

Door RIVM/Cib is in 2009 een **effectevaluatie** van het infectieziektegedeelte van de PSIE uitgevoerd over de periode **2006-2008**.^{2,3} Een belangrijk resultaat van de evaluatie was dat sinds de invoering van de screening op HIV in 2004 het aantal kinderen geboren in Nederland dat door moeder op kind transmissie met HIV geïnfecteerd wordt significant gedaald is van 9 in het jaar 2002 naar <1 per jaar voor de periode 2006-2008. Uit deze evaluatie is gebleken dat door de screening jaarlijks naar schatting 5-10 HIV-, 50-75 HBV- en 10 syfilisinfecties bij pasgeborenen worden voorkomen. RIVM-Cib heeft in 2017 opnieuw een onderzoek uitgevoerd met als doel de toetsing van de prenatale screening op HIV, syfilis en hepatitis B aan de WHO criteria voor eliminatie van congenitale HIV en syfilis, en inzicht krijgen in de epidemiologie van HIV, syfilis en hepatitis B onder zwangeren en pasgeborenen in Nederland over de jaren **2009-2015**.⁴ De conclusie van dit onderzoek is dat Nederland met zekerheid aan 8 van de 11 WHO criteria voldoet. Doelen met betrekking tot dekkingsgraad van screening (>99%), aantal infecties bij kinderen (geen in 2015), en vaccinatiëgraad van hepatitis B worden zeer ruim gehaald. Voor 3 doelen is niet voldoende informatie beschikbaar om met zekerheid te kunnen zeggen dat ze gehaald zijn, al is dit wel waarschijnlijk. Vooral voor syfilis mist data met betrekking tot behandeling van zwangere vrouwen, en data over doodgeboorte wegens congenitale syfilis.

TNO heeft in opdracht van CvB in samenwerking met DVP-Zuid in 2009/2010 een **dekkingsgraadonderzoek** bij zwangeren uit de risicogroepen uitgevoerd.^{5,6} De belangrijkste conclusie uit dit onderzoek is dat de dekkingsgraad voor zwangeren afkomstig uit hepatitis B-, HIV- of syfilis-endemische landen hoog is (tenminste 97%). Wel is er een grote variatie tussen de risicogebieden. Zwangeren uit risicogebieden worden ook vaak later in de zwangerschap gescreend (in week 15 of later) wat met name voor de behandeling van syfilis een probleem is. Hoewel de resultaten van het onderzoek boven verwachting zijn en geen aanleiding geven tot extra maatregelen is extra aandacht voor tijdige screening van vrouwen uit Oost Europa, Turkije, Sub-Sahara Afrika en Suriname wenselijk.

4. Uitvoering

Proces

Selectie/uitnodiging

- Bij de PSIE is er geen sprake van selectie en/of uitnodiging. De zwangere neemt zelf contact op met de verloskundig zorgverlener (VKH) bij voorkeur vóór week 13 in de zwangerschap.

Het screeningsonderzoek

- Tijdens het eerste consult geeft de verloskundig zorgverlener voorlichting over de screening. Nadat de verloskundig zorgverlener zich heeft overtuigd van het informed consent van de zwangere, wordt er bloed afgenomen voor de screening. De bloedafname moet (bij voorkeur) plaatsvinden vóór de 13e week van de

zwangerschap. De verloskundig zorgverlener stuurt het bloed met een aanvraagformulier naar het laboratorium.

- Het laboratorium controleert het bloed op hemoglobinegehalte, bloedgroep, rhesus (D) antigeen, irregulaire erythrocytenantistoffen (IEA), syfilis (lues), hepatitis B en HIV. Vanaf 1 juli 2011 wordt ook gescreend op rhesus (c) antigeen. De uitslagen worden naar de verloskundig zorgverlener en de RIVM/DVP (voorheen entadministraties) gestuurd.
- De RIVM/DVP registreert de gegevens van de zwangere en de bloedsuitslagen en neemt eventuele vervolgacties op in het dossier. Zij bewaken de voortgang van de acties die uitgevoerd worden in het kader van de PSIE (waaronder distributie en toediening van anti-D) en betalen de uitvoerende instanties voor gedane diagnostiek.
- Zodra de uitslag van het bloedonderzoek bekend is, licht de verloskundig zorgverlener de zwangere daarover in. Zonodig draagt de verloskundig zorgverlener de zwangere over aan de zorg.

Vervolgacties/Verwijzing:

Afhankelijk van de uitslag van het eerste bloedonderzoek (bij voorkeur vóór week 13) worden binnen de PSIE de volgende vervolgacties ondernomen:

- Een kind van een hepatitis B-positieve vrouw krijgt direct na de geboorte (< 2 uur) immunoglobuline (HBIG) en een eerste hepatitis B-vaccinatie (< 48 uur) toegediend. De toediening van de hepatitis B-vaccinatie vindt plaats in het kader van het Rijksvaccinatieprogramma.
- HIV-positieve zwangeren worden door de verloskundig zorgverlener doorverwezen naar een HIV-behandelcentrum.
- Zwangeren met syfilis worden doorverwezen naar een arts voor behandeling met antibiotica. Bovendien zorgt de verloskundig zorgverlener voor bloedafname bij de pasgeborene en de moeder en verwijst het kind eventueel door naar een kinderarts.
- Bij zwangeren bij wie irregulaire erythrocytenantistoffen worden aangetoond, wordt nadere diagnostiek door het nationale referentielaboratorium van Sanquin Diagnostiek of BIBO verricht en volgt eventuele doorverwijzing naar het landelijk referentiecentrum voor foetale diagnostiek en behandeling in het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC).
- Zwangeren met bloedgroep Rhesus(c)- of Rhesus(D)-negatief worden in week 27 nogmaals gescreend op de aanwezigheid van IEA door Sanquin Diagnostiek.
- Rhesus(D)-negatieve zwangeren krijgen vanaf 1 juli 2011 in week 27 een foetale Rhesus(D)-typering in maternaal bloed aangeboden. Dit wordt ook door Sanquin Diagnostiek uitgevoerd. Zwangeren met een RhD-positief kind krijgen vervolgens in week 30 én na de bevalling anti-RhD-immunoglobuline toegediend (ofwel anti-D).
- Het Ministerie van VWS heeft besloten de routinematige navelstrengbloedbepaling bij Rhesus(D)-negatieve zwangeren per 1 januari 2013 te doen laten vervallen. De navelstrengbloedbepaling door lokale laboratoria blijft voor het bevolkingsonderzoek PSIE in bepaalde gevallen wel bestaan: bij een ontbrekende uitslag antenatale RhD typering, bij geboorte van meerlingen met een positieve foetale RhD typering en in bepaalde uitzonderingssituaties, zoals bijvoorbeeld zeldzaam voorkomende genetische variatie.

Welke partijen zijn betrokken bij het onderzoek?

- Op landelijk niveau wordt de screening georganiseerd namens het ministerie van VWS door het RIVM-Centrum voor Bevolkingsonderzoek.
- De regionale coördinatie van de PSIE wordt verzorgd door RIVM-DVP (Dienst Vaccinvoorziening en Preventieprogramma's - voorheen RIVM-RCP/IOD - en de RIVM-DVP-regiokantoren (voorheen entadministraties). Zij registreren de gegevens van de zwangere en de bloeduitslagen en nemen eventuele vervolgacties op in het dossier. Zij bewaken ook de voortgang van eventuele vervolgacties (waaronder distributie en toediening van anti-D) die uitgevoerd worden in het kader van de PSIE en betalen de laboratoria voor gedane screening.
- De verloskundig zorgverlener (verloskundige, gynaecoloog of verloskundig actieve huisarts) biedt het bloedonderzoek standaard aan tijdens een eerste consult (bij voorkeur) vóór week 13 in de zwangerschap aan de zwangere.
- De bloedafname gebeurt door de verloskundig zorgverlener of door een priklaboratorium.
- Het eerste bloedonderzoek mag worden uitgevoerd door elk medisch (microbiologisch of klinisch chemisch) laboratorium in Nederland. Sanquin Diagnostiek en BIBO zijn verantwoordelijk voor nadere diagnostiek voor IEA van het éérste bloedonderzoek.
- Het 27^e-week onderzoek bij zwangeren met bloedgroep Rhc- of RhD-negatief wordt centraal uitgevoerd door Sanquin Diagnostiek.
- Het navelstrengbloedonderzoek bij Rhesus(D)-negatieve zwangeren wordt alléén nog in uitzonderingsgevallen uitgevoerd door lokale laboratoria: bij een ontbrekende uitslag antenatale RhD-typering, bij geboorte van meerlingen met een positieve foetale RhD-typering en in bepaalde uitzonderingssituaties zoals bijvoorbeeld zeldzaam voorkomende genetische variatie. In deze uitzonderingssituaties zal op geleide van de uitslag van SANQUIN de navelstrengbloedbepaling moeten worden uitgevoerd.
- De jaarlijkse (proces-) evaluatie van de screening is tot nu toe verricht door TNO.
- De Programmacommissie Prenatale Screening Infectieziekten en Erytrocytenimmunisatie, ingesteld door het RIVM-CvB, adviseert het RIVM bij de landelijke coördinatie van het programma. De Programmacommissie bestaat uit deskundigen uit kringen van relevante beroepsgroepen en organisaties met gezag binnen hun vakgebied of netwerk, en met relaties in het veld.

Aansluiting op de zorg

Het bevolkingsonderzoek PSIE heeft als doel hepatitis B- en HIV-dragerschap, congenitale syfilis en hemolytische ziekte van de foetus en/of de pasgeborene te voorkomen door screening van zwangeren. In overleg met betrokken beroepsgroepen is door RIVM/CvB besloten dat het bevolkingsonderzoek inhoudt: de opkomst (deelname aan de screening), de screening (het onderzoek) en de verwijzing naar de curatieve zorg bij afwijkende screeningsuitslagen. De behandeling vindt plaats binnen de curatieve zorg en valt theoretisch gezien daardoor niet onder het domein van het bevolkingsonderzoek. Dit betekent niet dat onbelangrijk is wat het uiteindelijke resultaat van de screening is voor de zwangere en haar kind. Zwangeren waarbij nieuw opgespoorde infecties worden aangetoond worden door de verloskundig zorgverlener doorverwezen naar een arts (syfilis), specialist (hepatitis B), een HIV-behandelcentrum (HIV) en/of GGD (hepatitis B).

Indien de IEA-uitslagen daartoe aanleiding geven vindt verwijzing plaats naar het landelijk referentiecentrum voor foetale diagnostiek en behandeling in het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC).

Voor- en nadelen

Voordelen:

De Prenatale Screening Infectieziekten en Erytrocytenimmunisatie bij zwangeren heeft als doel een aantal ernstige aandoeningen bij de on- en pasgeborene voorkomen. Er wordt gescreend op twee groepen van aandoeningen. Met de screening op de infectieziekten hepatitis B, HIV en syfilis wordt een eventuele besmetting van de moeder vroegtijdig gesignaleerd. Hierdoor kan vroegtijdig actie worden ondernomen om de gevolgen van besmetting van het kind te voorkomen of minimaliseren. Met de screening op erytrocytenimmunisatie wordt nagegaan of het bloed van de moeder irregulaire erytrocytenantistoffen bevat die een abnormale afbraak van bloedcellen bij het (ongeboren) kind veroorzaken: hemolytische ziekte bij de pasgeborene. Tijdig ingrijpen bij Rhesus D-negatieve moeders (door toediening van anti-D) kan de vorming van antistoffen voorkomen.

Nadelen:

Een positieve testuitslag (hepatitis B, HIV of syfilis) kan voor de zwangere nadelige gevolgen hebben voor haar sociale leven. Zo is het van belang maatregelen te nemen om te voorkomen dat de partner en andere mensen uit de directe of indirecte leefomgeving besmet raken. Een positieve testuitslag kan – vooral als het gaat om HIV – ook gevolgen hebben voor het afsluiten van verzekeringen, hypotheek en aanvullende verzekeringen zoals WAO en ziektekosten voor zelfstandig ondernemers.

5. Historie

Sinds de jaren '50 bestaat in Nederland een screeningsprogramma voor zwangere vrouwen. Aanvankelijk bestond dit programma alleen uit het bepalen van de ABO-bloedgroep en het opsporen van antistoffen tegen syfilis. In 1967 is hieraan toegevoegd de bepaling van het Rhesus (D)-antigeen, in 1989 de screening op hepatitis B-dragerschap, in 1998 het aantonen van irregulaire erytrocytenantistoffen (IEA), in 2004 het aantonen van antistoffen tegen HIV en in 2011 de bepaling van het Rhesus (c)-antigeen en voor RhD-negatieve vrouwen de foetale Rhesus (D)-typering in het bloed van de moeder.

Tot 1998 werd het screeningsprogramma uitgevoerd door de streeklaboratoria, onder contract met het RIVM. Daarna werd het programma Pre- en Postnatale Screeningen (PPS) onder aansturing van het College van Zorgverzekeringen (CvZ) vrijgegeven voor uitvoering door elk medisch (microbiologisch of klinisch chemisch) laboratorium. Het landelijk bevolkingsonderzoek Prenatale Screening Infectieziekten en Erytrocytenimmunisatie (PSIE) is voortgekomen uit het programma Pre- en Postnatale Screening (PPS).

6. Ontwikkelingen

Tekort aan plasmaproducten van SANQUIN: alternatieve producten PSIE programma

In Nederland is er momenteel een tekort aan een aantal plasmaproducten die gemaakt worden door Sanquin PlasmaProducts (SPP). De beschikbaarheid van de Quin-producten is beperkt sinds begin 2016 als gevolg van problemen in het productieproces. Tijdens het oplossen van deze problemen moet het productieproces ook zo worden aangepast dat het voldoet aan de meest recente Europese kwaliteitseisen, die de afgelopen jaren zijn aangescherpt. SPP werkt aan de vernieuwing van het productieproces. Er is geen sprake geweest van daadwerkelijke gezondheidsrisico's bij gebruik van deze producten. De Quins worden al sinds de jaren zestig van de vorige eeuw gebruikt en er zijn geen meldingen geweest van bijwerken die gerelateerd zijn aan deze aangescherpte eisen.

Voor het PSIE-programma is er sinds juni 2016 een tekort aan het product RheDQuin 1000IE. Er is een in Nederland geregistreerd gelijkwaardig alternatief product beschikbaar, namelijk Rhophylac. Dit product werd al in het PSIE-programma gebruikt en wordt geleverd door RIVM-DVP. Dit product van CSL Behring is in Nederland verkrijgbaar via de firma Devrimed. RIVM-DVP is verantwoordelijk voor levering van anti-D in het kader van het PSIE-programma en zorgt voor levering van het alternatieve product. De procedures voor levering door DVP blijven ongewijzigd.

Vanaf oktober 2016 is er ook een tekort zijn aan het product HepBQuin 150IE. Omdat er in Nederland geen vervangend product is, heeft SPP - in overleg met de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) - ervoor gezorgd dat er een gelijkwaardig alternatief beschikbaar is. IGJ besluit van 3/5/2019: In verband met een tekort van HepBQuin 150 IE, dat nog niet is opgelost, mogen fabrikanten, groothandelaren en apothekhoudenden voor een langere periode alternatieven afleveren aan artsen. Daarnaast is de toestemming uitgebreid met een alternatief product uit Italië. Partijen hoeven geen individuele toestemming vooraf te vragen bij de inspectie en ook geen artsenverklaringen-administratie bij te houden. Het gaat om het alternatief Human Hepatitis B Immunoglobulin, 100 IU/mL (200 IU), afkomstig uit het Verenigd Koninkrijk (firma BPL) en uitbreiding met het alternatief IMMUNOHBs 180 IU/ml/flacon, afkomstig uit Italië (firma Kedrion). Het is nog onvoldoende duidelijk wanneer er weer voldoende voorraad zal zijn van HepBQuin 150 IE. De toestemming is daarom vooralsnog verlengd tot en met 6 augustus 2019. Zie voor meer informatie en voorwaarden:

<https://www.igj.nl/zorgsectoren/geneesmiddelen/documenten/besluiten/2019/05/03/aflevering-alternatieven-voor-hepbquin-opnieuw-langer-toegestaan>
<https://zoek.officielebekendmakingen.nl/stcrt-2019-24606.html>

De alternatieve producten worden echter in flacons van 200 IE (BPL) of 180 IE (Kedrion) geleverd in plaats van HepBQuin 150 IE van SPP. In overleg met professionals luidt het advies om bij pasgeborenen de gehele flacon toe te dienen.

De tekortproblematiek die ook in 2019 nog speelt voor Rhedquin 1000IE en HepBQuin 150IE wordt nauwlettend gemonitord. De vervanging van producten - deels door producten uit het buitenland - verloopt tot nu toe zonder problemen. SPP geeft aan dat het opstarten van de productie van genoemde Quin-producten gebeurt in afstemming met het CBG. Het productieproces van RheDQuin is aangepast en deze en andere wijzigingen zijn ingediend bij het CBG. Er zal zorgvuldig gekeken worden naar introductiemomenten van de nieuwe Quins (productie zal pas starten na goedkeuring). Ook dit zal worden afgestemd met het CBG. Dit is naar verwachting niet voor januari 2020. Tot die tijd zullen RhedQuin 1000IE en HepBQuin 150IE niet geproduceerd worden, RheDQuin 375IE en HepBQuin 500IE nog wel.

Innovatie

Een van de belangrijkste activiteiten van de afgelopen jaren is de evaluatie en monitoring van de implementatie van de wijzigingen in de PSIE naar aanleiding van het advies van de Gezondheidsraad 'Zwangerschapsimmunisatie door rode bloedcellen'.⁷ Sinds 1 juli 2011 is het bevolkingsonderzoek PSIE uitgebreid met een screening op Rhc-antigeen bij het eerste bloedonderzoek en een foetale RhD-typering in week 27 van de zwangerschap. Uit de evaluatie^{8,9} bleek dat de foetale RhD-typering een betrouwbare vervanger is van de navelstrengbloedbepaling. Daarom is deze laatste per 1 januari 2013 vervallen. Alleen in uitzonderingssituaties wordt nog een navelstrengbloedbepaling uitgevoerd.

In Nederland wordt zowel de antenatale als de postnatale toediening van anti-D gegeven op basis van de uitslag van de foetale RhD-typering. Vijf jaar na invoering zijn de resultaten van de intensieve monitoring van het gewijzigde programma gepubliceerd in o.a. het BMJ¹⁰ en is er een proefschrift¹⁰ verschenen waarin verschillende oorzaken die zijn gevonden voor discrepante uitslagen (vanishing twins, bone marrow transplantation etc.) beschreven.

Sinds 2017 wordt er een belangrijke studie uitgevoerd die gebruik maakt van de logistiek van het bevolkingsonderzoek PSIE: de HIP-studie (HPA-screening In Pregnancy). Dit is een landelijke studie die erop gericht is de ontbrekende kennis te verzamelen over de ziekte foetale en neonatale alloïmuun trombocytopenie (FNAIT). Er is nu nog te weinig informatie over het natuurlijk beloop van de ziekte waardoor het niet mogelijk is om een selectie te maken van vrouwen met een hoog risico op een bloedingscomplicatie door FNAIT. Het doel van de HIP-studie is om deze missende informatie te genereren zodat op termijn een afweging kan worden gemaakt of in de toekomst tijdige opsporing van FNAIT met een screeningsprogramma in de zwangerschap zinvol is. Door VWS en RIVM is goedgekeurd dat dit onderzoek uitgevoerd mag worden binnen de logistiek van het bevolkingsonderzoek PSIE gebruikmakend van het bloedmonster dat in week 27 wordt afgenomen bij alle RhD- en Rhc-negatieve zwangeren. De studie is per 1 maart 2017 van start gaan en loopt naar verwachting tot medio 2020.

Wijzigingen in relevante wetgeving voor PSIE

Sinds 1-1-2018 zijn de programma's PSIE en NHS wettelijk verankerd in de **Wet Publieke Gezondheid** (Staatsblad 2017, 258 | Wet en Staatsblad 2017, 457 | AMVB). In 2019 wordt door VWS (en CvB) gewerkt aan het opstellen van nadere regelingen voor o.a. NHS en PSIE onder de Wet PG. Belangrijk punt: draaiboeken opnemen in nadere regelingen ivm komende wijzigingen WBO.

In 2017 is gewerkt aan een wijziging van de **Wet op het Bevolkingsonderzoek** in verband met het verruimen van de mogelijkheden tot het doen van preventief medisch onderzoek. In 2018 heeft er een internetconsultatie plaatsgevonden. Naar verwachting wijzigingsvoorstel nog voor de zomer 2019 naar de Raad van State.

In 2017 heeft een internetconsultatie plaatsgevonden over de **Wet Zeggenschap Lichaamsmateriaal**. De reacties zijn verwerkt door VWS en gesprekken met veldpartijen zijn gevoerd. Het traject is in 2019 weer opgepakt en reacties worden verwerkt. Veel vragen zijn gericht op de samenhang tussen de AVG en WzI; over de interpretaties van de uitzonderingsgronden (hoe breed mag toestemming bijvoorbeeld zijn), en over de samenhang met andere wetten. Naar verwachting medio 2020 naar tweede kamer.

Beleidskaders Pre- en Neonatale screeningen

Het beleidskader pre- en neonatale screeningen geeft een overzicht van de door het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) vastgestelde wettelijke en beleidsmatige kaders en beschrijft de samenwerking van de partijen die betrokken zijn bij de voorbereiding van, besluitvorming over en uitvoering van deze screeningen. Tevens geeft het een overzicht van de kaders die van toepassing zijn bij de nadere uitwerking van de draaiboeken van de betreffende screeningen. Het beleidskader is opgesteld door het RIVM-CvB in opdracht van het ministerie van VWS en in 2016 vastgesteld door VWS. Zie

http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Wetenschappelijk/Rapporten/2016/mei/Beleidskader_Pre_en_Neonatale_Screeningen

https://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Wetenschappelijk/Rapporten/2018/mei/Policy_framework_for_Prenatal_and_Neonatal_Screening

Beleid nader gebruik lichaamsmateriaal

In afwachting van een algemene wettelijke regeling over (nader) gebruik van lichaamsmateriaal (Wet Zeggenschap Lichaamsmateriaal) dient er voor de bevolkingsonderzoeken helder beleid te worden vastgesteld ten aanzien van bewaren en gebruiken van lichaamsmateriaal afgenomen in het kader van de bevolkingsonderzoeken voor doeleinden die binnen de screening vallen (primaire diagnostiek en vervolgonderzoek, interne kwaliteitscontrole en -verbetering, onderwijs en training) en andere doeleinden (nader gebruik, waaronder gebruik voor wetenschappelijk onderzoek). Voor het vaststellen van beleid ten aanzien van bewaren en gebruiken van lichaamsmateriaal voor de verschillende bevolkingsonderzoeken, dient hierbij onderscheid gemaakt te worden tussen het primaire doel - de screening – en andere doeleinden (nader gebruik). Ten aanzien van het nader gebruik van lichaamsmateriaal gelden momenteel voor anoniem lichaamsmateriaal (geen bezwaarregeling) andere regels dan voor herleidbaar lichaamsmateriaal (toestemmingsvereiste). In afstemming met partijen zijn door RIVM-CvB de termijnen voor het bewaren van lichaamsmateriaal verzameld in het kader van het bevolkingsonderzoek PSIE ten behoeve van primaire diagnostiek en kwaliteitsborging als volgt vastgesteld (en vastgelegd in het draaiboek www.draaiboekpsie.nl):

- Klinische chemie: voor kwaliteitsborging t.b.v. het bevolkingsonderzoek PSIE wordt het materiaal herleidbaar ± 7 dagen bewaard.
- Medische microbiologie: voor kwaliteitsborging t.b.v. het bevolkingsonderzoek PSIE en vervolgtesten bij positieve testuitslagen wordt het materiaal herleidbaar tot maximaal 6 maanden na de partus bewaard. Een gedeelte van het materiaal wordt van een code voorzien en gebruikt als kwaliteitscontrole tijdens het proces.
- Sanquin (27e week): voor kwaliteitsborging t.b.v. het bevolkingsonderzoek PSIE en vervolgtesten bij positieve testuitslagen wordt het materiaal herleidbaar tot maximaal 6 maanden na de partus bewaard. Een gedeelte van het materiaal wordt van een code voorzien en gebruikt als kwaliteitscontrole tijdens het proces.

In de contracten met de laboratoria die werkzaamheden uitvoeren ten behoeve van het bevolkingsonderzoek PSIE is vastgelegd dat zij dienen te beschikken over een bezwaarprocedure voor het gebruik van lichaamsmateriaal voor wetenschappelijk onderzoek en zij dienen deze procedure kenbaar te maken aan de zwangere.

Draaiboek PSIE digitaal

Eind 2018 is de website van het draaiboek Prenatale Screening Infectieziekten en Erythrocytenimmunisatie (PSIE) vernieuwd. Het betreft alleen visuele wijzigingen. De vernieuwde website is responsive: de website past zich aan het schermformaat aan waarmee je de website bezoekt, of dit nu een desktop monitor is, een tablet, of een smartphone. Zo heb je altijd en overal een actuele versie van het draaiboek bij de hand. Verder heeft de website een nieuwe uitstraling gekregen en is de navigatie verbeterd en gebruiksvriendelijker. Inhoudelijk is het draaiboek op dit moment niet gewijzigd. Inhoudelijke wijzigingen van het draaiboek worden bijgehouden in de revisiehistorie. Bekijk de webversie op www.draaiboekpsie.nl.

Juridische informatie over screeningen

Zwangere vrouwen en hun partners hebben recht op informatie en moeten toestemming geven als zij mee willen doen aan een screening. Meedoen aan een screening betekent ook dat hierover gegevens worden geregistreerd. Waarom is dat nodig? Hoe komen de gegevens in een registratiesysteem? Wat gebeurt er met de gegevens en hoe wordt de privacy beschermd? Er is nu een website beschikbaar met juridische informatie over de screeningen bij zwangeren en pasgeborenen. De website is bedoeld voor zwangeren, hun partners en andere geïnteresseerden. De juridische informatie over screeningen is te vinden op <https://www.rivm.nl/bevolkingsonderzoeken-en-screeningen/juridische-informatie-screeningen-bij-zwangeren-en-pasgeborenen>

7. Financieel

De PSIE werd tot 1 januari 2008 gefinancierd uit de Subsidieregeling Publieke Gezondheid. De subsidie voor de uitvoering van het PSIE-programma werd door VWS verstrekt aan de entadministraties. Omdat per 1 januari 2008 de (voormalige) entadministraties en de landelijke vereniging van entadministraties (LVE) deel uitmaken van het RIVM, is het financieringskader overgeheveld naar de Rijksbegroting. De jaarlijkse kosten voor de uitvoering van het bevolkingsonderzoek bedragen circa 18,5 miljoen euro, waarvan circa 16 miljoen voor de uitvoering van verrichtingen wordt verstrekt. De overige kosten betreffen organisatiekosten die verstrekt worden aan RIVM/DVP. Het standaard 12^e-weeksonderzoek werd tot en met 2015 volgens NZA-tarieven vergoed en kostte circa 60 euro. Overige kosten werden gemaakt voor nader specificeringsonderzoek (verschillende NZA-tarieven per aandoening), IEA-onderzoek en foetale RhD-typering in week 27 (resp. circa 36 euro en circa 43 euro), onderzoek navelstrengbloed (circa 14 euro), vergoeding anti-D (max. 53 euro). De uitvoering door de verloskundig zorgverlener wordt niet uit het PSIE-programma betaald maar is versleuteld in de tarieven. De regietaak van het RIVM kost jaarlijks gemiddeld 800.000 euro.

In 2016 is in overleg met VWS besloten dat RIVM-CvB voor 2017 en verder een eigen RIVM/VWS-tarief gaat hanteren in plaats van de NZA-tarieven – vastgesteld voor de eerstelijnsdiagnostiek - te volgen. Met onze opdrachtgever, het ministerie van VWS, is overeengekomen de tarieven 2019 voor de diverse laboratoriumbepalingen in het kader van het bevolkingsonderzoek PSIE te indexeren. Indexering is door de NZA vastgesteld op 3,75% (zie www.nza.nl/regelgeving/prijsindexcijfers/).

Berichtgeving en tarieflijsten zijn te vinden op de website:

[http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Professioneel Praktisch/Richtlijnen/Preventie Ziekte Zorg/Bloedonderzoek zwangeren/NZa tarieven laboratoria](http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Professioneel_Praktisch/Richtlijnen/Preventie_Ziekte_Zorg/Bloedonderzoek_zwangeren/NZa_tarieven_laboratoria)

8. Internationaal

Uit onderzoek (2007) naar bestaande screeningsprogramma's in Duitsland, Finland, Ierland, Verenigd Koninkrijk, Spanje en Oostenrijk blijkt dat de meeste programma's rond de 12^e week van de zwangerschap starten en dat overal gescreend wordt op Rhesus(D), IEA, hepatitis B, HIV en syfilis. Wel wordt er op verschillende andere momenten in de zwangerschap gescreend. Aanvullende screening op Rubella wordt uitgevoerd in vier van de zes landen. In Duitsland wordt in beperkte mate ook op Toxoplasmose gescreend en in Spanje en Oostenrijk wordt ook gescreend op hepatitis C. Er is ook veel variatie in het toedieningsschema van anti-D.

Een recent rapport van het European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) geeft een overzicht van antenatale screening op HIV, hepatitis B, syfilis en rubella in Europa.¹¹

9. Websites

www.rivm.nl/bloedonderzoek-zwangeren (publiek en professional)

www.draaiboekpsie.nl (professional)

www.rivm.nl/procesmonitor-psie (professional)

[www.rivm.nl/Onderwerpen/B/Bevolkingsonderzoeken_en_screeningen/Juridische informatie Screeningen bij zwangeren en pasgeborenen](http://www.rivm.nl/Onderwerpen/B/Bevolkingsonderzoeken_en_screeningen/Juridische_informatie_Screeningen_bij_zwangeren_en_pasgeborenen) (publiek)

10. Contact

Drs. Frithjofna Abbink

Programmamanager Prenatale Screening Infectieziekten en Erythrocytenimmunisatie (PSIE)

RIVM - Centrum voor Bevolkingsonderzoek (CvB)

Postbus 1, 3720 BA Bilthoven

Telefoon: 030 274 8551 of 06 21198073

E-mail: frithjofna.abbink@rivm.nl

11. Referenties

1. Ploeg CPB van der, Schönbeck Y, Hirschberg H. Procesmonitor PSIE 2013. RIVM/TNO, Bilthoven, Juni 2015.
2. Op de Coul ELM, JWM van Weert, PJ Oomen, C Smit, CBP van der Ploeg, SJM Hahné, DW Notermans, MAB van der Sande. Prenatale screening op HIV, hepatitis B en syfilis in Nederland effectief. Ned Tijdschr Geneesk, 2010; 154: A2175
3. Op de Coul et al. Antenatal screening for HIV, hepatitis B and syphilis in the Netherlands is effective. BMC Infectious Diseases 2011, 11: 185
4. Evaluating progress towards triple elimination of mother-to-child transmission of HIV, syphilis and hepatitis B in the Netherlands. M. Visser, C.P.B. van der Ploeg, C. Smit, C.W.P.M. Hukkelhoven, F. Abbink, B.H.B. van Benthem, E.L.M. op de Coul. BMC Public Health (2019) 19:353 <https://doi.org/10.1186/s12889-019-6668-6>
5. Ploeg CPB van der, Schellevis W, Stapel J, Weijman G, Holty L. Dekkingsgraad van de Prenatale Screening op Infectieziekten en Erythrocytenimmunisatie. TNO-rapport KvL/P&Z/2009.115. December 2009.
6. Ploeg CPB van der, Schellevis W, Stapel J, Weijman G, Holty L. Deelname aan de Prenatale Screening op Infectieziekten en Erythrocytenimmunisatie bij zwangeren uit risicolanden. Posterpresentatie Nederlands Congres Volksgezondheid, 8-9 april 2010, Rotterdam.
7. Gezondheidsraad. *Zwangerschapsimmunisatie door rode bloedcellen*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2009; publicatienr. 2009/04. ISBN 978-90-5549-753-9. Te downloaden van www.gezondheidsraad.nl/nl/adviezen/zwangerschapsimmunisatie-door-rode-bloedcellen

8. Ploeg CPB van der, Verlinden D.A., Lanting C.I., Haas M. de. *Landelijke evaluatie van de wijzigingen in het bevolkingsonderzoek PSIE per 1 juli 2011 Deelrapport 1: Accuratesse van de foetale Rhesus(D) typing*. Rapport TNO/CH 2012 R11036. Leiden: TNO Behavioural and Societal Sciences, 2012.
9. Ploeg CPB van der, Verlinden D.A., Lanting C.I., Hirschberg H., Haas M. de. *Landelijke evaluatie van de wijzigingen in het bevolkingsonderzoek PSIE per 1 juli 2011 Deelrapport 2: Procesevaluatie*. Rapport TNO/CH 2013 R10593. Leiden: TNO Behavioural and Societal Sciences, 2013.
10. M. de Haas, F. Thurik, C.P.B. van der Ploeg, B. Veldhuisen, H. Hirschberg, A. Ait Soussan, H. Woortmeijer, F. Abbink, G.C.M.L. Page-Christiaens, P. G. Scheffer, C. E .van der Schoot. *Sensitivity of fetal RHD screening for safe guidance of targeted anti-D immunoglobulin prophylaxis: prospective cohort study of a nationwide programme in the Netherlands*. BMJ 2016;355:i5789
11. F.F. Thurik. *Cell-free placental DNA beyond Down syndrome: Lessons learned from fetal RHD genotyping*. Faculty of Medicine (AMC-UvA) December 2016, <http://hdl.handle.net/11245/1.546252>
12. European Centre for Disease Prevention and Control. *Antenatal screening for HIV, hepatitis B, syphilis and rubella susceptibility in the EU/EEA – addressing the vulnerable populations*. Stockholm: ECDC; 2017.