

HOE ZINVOL IS DE SCREENING OP IRREGULAIRE ANTISTOFFEN?

Voorlopige resultaten van de OPZI-studie

Joke M Koelewijn^[a,b],
Tanja GM Vrijkotte^[2], Masja de Haas^[a]
Ellen van der Schoot^[a,b],
Gouke J Bonse^[b,c]

Inleiding

Vermindering van de mortaliteit en morbiditeit door zwangerschaps-immunisatie was het doel van de screening op irregulaire erythrocyten-antistoffen (IEA) en de antenatale anti-D-profylaxe, ingevoerd in 1998. Bij invoering bestond binnen de verloskundige beroepsgroepen twijfel aan het nut van deze maatregelen. Wat zou het effect zijn? Zouden deze maatregelen niet onnodig veel rompslomp met zich meebrengen voor de zorgverlener en onrust veroorzaken bij de zwangere? Om een antwoord te geven op deze en andere vragen zijn beide maatregelen geëvalueerd in de OPZI-studie^[1]. Dit artikel geeft een overzicht van de voorlopige resultaten betreffende de evaluatie van de IEA-screening, waarvan de voorlopige resultaten werden gepresenteerd tijdens de OPZI Wetenschapsdag van 25 november 2005. De opbrengst

van de screening voor de non-Rhesus-D-antistoffen staat centraal. Het nut van de screening op Rhesus-D-antistoffen staat immers niet ter discussie.

Onderzoeksvragen

De onderzoeksvragen zijn afgeleid uit de criteria van Wilson & Jüngner, waaraan een screeningsprogramma getoetst dient te worden^[2]. Tabel 1 geeft een overzicht van de onderzoeksvragen, de gehanteerde methoden, de aantallen deelnemers en de respons. Niet alle vragen komen in dit artikel even uitgebreid aan bod.

Prevalentie non-RhD-IEA

In twee jaar werden in Nederland 1.348 zwangerschappen geïdentificeerd met uitsluitend klinisch relevante non-RhD-IEA, ontdekt bij screening in het eerste trimester van de zwangerschap. De prevalentie bedroeg 322/100.000 zwangeren (95%-betrouwbaarheidsinterval (BI): 305-339). Alleen als de partner positief is of niet getypeerd kon worden voor het antigeen/ de antigenen waartegen de moederlijke antistoffen zijn gericht, is de zwangerschap at risk voor Hemolytische Ziekte van de Pasgeborene (HZZ). Dit gold voor 790 zwangerschappen; de prevalentie van zwangerschappen at risk voor HZZ bedroeg 189/100.000 (95%-BI: 176-202). E-antistoffen kwamen het meeste voor, gevolgd door anti-K en anti-c. Ook onder de zwangerschappen at risk was anti-E het meest frequent, gevolgd door anti-c (figuur

1). In 14% van de zwangerschappen met non-RhD-IEA was er meer dan één IEA aanwezig. In 35% van de zwangerschappen waren de IEA al bekend voor de zwangerschap, meestal door screening in een eerdere zwangerschap.

Anti-M en -N-antistoffen van de IgM-klasse kunnen in theorie tijdens de zwangerschap overgaan in IgG-antistoffen en daarmee klinisch relevant worden. Gedurende een jaar zijn van alle 252 zwangerschappen met dergelijke IEA (prevalentie 126/100.000) alle laboratoriumgegevens verzameld. Een switch naar IgG trad geen enkele keer op.

Prevalentie HZZ in zwangerschappen at risk

In de anderhalf jaar dat er behalve laboratoriumgegevens ook klinische gegevens werden verzameld, gaven 900 van de 1.002 zwangeren hiervoor toestemming. Van de 1.002 zwangerschappen eindigen er 977 na week 16, waarvan 567 at risk waren voor HZZ (58%). Het optreden van ernstige HZZ (gedefinieerd als: sterfte door IEA, noodzaak tot intra-uteriene transfusie (IUT), wisseltransfusie of bloedtransfusie in de eerste levensweek) werd ook nagevraagd bij de 102 non-responders. Van slechts vier van de zwangerschappen at risk was niet te achterhalen of HZZ was opgetreden. Ernstige HZZ trad 21 maal op; dat is 2,1% van alle zwangerschappen (vanaf 16 weken) met non-RhD-IEA en 3,7% van de zwangerschappen at risk.

[a]Sanquin Research, Amsterdam, en Landsteiner Laboratorium, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

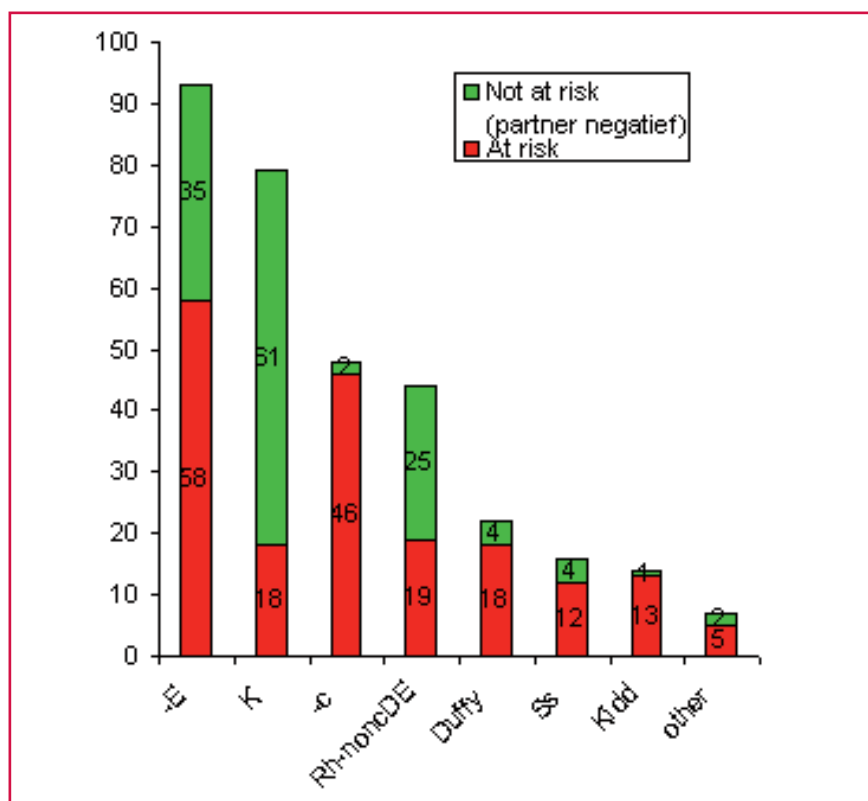
[b]Academisch Medisch Centrum, afdeling Sociale Geneeskunde, Amsterdam

[c]Instituut Beleid en Management Gezondheidszorg, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
correspondentie: j.koelewijn@sanquin.nl

Tabel 1. Overzicht onderzoeksvragen + methoden en materialen evaluatie non-RhD-IEA-screening

Onderzoeksvraag	Studie-opzet	Bron + wijze dataverzameling	Periode	Respons/Totaal
Prevalentie non-RhD-IEA	Laboratorium registratie, prospectief	Laboratoria, uit labdossiers Noemer berekend op basis van CBS-gegevens	1/9/02 – 1/9/04	1.348 / 1.348
Prevalentie anti-M/-N van IgM-klasse + kans op switch naar IgG-klasse	Laboratorium registratie, prospectief	Laboratoria, uit labdossiers Noemer berekend op basis van CBS-gegevens	1/9/02 – 1/9/03	252 / 252
Risicofactoren non-RhD-IEA	Case control study	Verloskundige zorgverleners (VKZ) /moeders; schriftelijk/ telefonisch via gestructureerde vragenlijst	1/9/02 – 1/6/03 1/7/03 – 1/10/04 1/9/02 – 1/6/03	Cases: 900/1.002 Controles: 968/968
Prevalentie HZP bij aanwezigheid non-RhD-IEA	IC ¹	VKZ /kinderarts/ moeders	December 2002 – maart 2005	900 / 1.002
Overige klinische uitkomsten	IC	VKZ / moeders	December 2002 – maart 2005	Kinderen van: - index-zwangeren 899/900 - anti-M/-N 69/69 - controles 420/420
Hematologische + serologische bevindingen in navelstrengbloed	IC	Onderzoek navelstrengbloed bij Sanquin Diagnostiek + AMC (klinische chemie)	December 2002 – maart 2005	Kinderen van: - index-zwangeren 710/900 - anti-M/-N 55/69 - controles 351/420
Sensitiviteit screenings-programma voor opsporen ernstige HZP	Validatie- studie, retrospectief	Maatschappen gynaecologie en kindergeneeskunde telefonisch/ schriftelijk Bloedbanken/laboratoria schriftelijk Kindgegevens uit status	2003 + 2004 2003 + 2004	Gynaecologen: 2003 en 2004 116/116 Kinderartsen: 2003 99/112 2004 110/112
Voorspellende waarde labtesten voor ernstige HZP	(gegevens uit IC-studie)	Sanquin Diagnostiek, bepalen optimale afkappunten met ROC-curves	December 2002 – maart 2005	Kinderen van: - index-zwangeren 899/900
Ervaring/mening vrouwen	Longitudinaal vragenlijst-onderzoek	Zwangeren met verschillend risico op HZP via 2 gestructureerde schriftelijke vragenlijsten rond week 20 van de zwangerschap en 2 weken post partum	April 2004 – september 2005	.non-RhD-IEA: - at risk HZP 45/67 - not at risk HZP 30/45 .niet-relevante IEA 44/66 .niet bevestigde positieve screen 21/39 .controles 1e lijn 58/92 .controles 2e lijn 35/55
Mening zorgverleners ¹ IC: Index-cohort studie, prospectief	Dwarsdoorsnede onderzoek	Verloskundigen/gynaecologen Vragenlijst telefonisch of schriftelijk	Maart/april 2004	Verloskundigen: 50 Gynaecologen: 76

WETENSCHAP



Figuur 1. Prevalentie non-RhD-IEA 1e trimester, wel/niet at risk voor HZP / 100.000 zwangerschappen

Ernstige HZP werd vijf maal behandeld met een IUT (vier maal wegens anti-K, één maal wegens anti-c), al dan niet gevolgd door (wissel)transfusie postpartum. Tien andere kinderen kregen een wisseltransfusie (een maal wegens anti-K, zes maal wegens anti-c, drie maal wegens andere Rhesusantistoffen: anti-C, -E en -e). Zes kinderen kregen alleen een 'gewone' bloedtransfusie in de eerste levensweek (vijf maal wegens anti-c, één maal wegens anti-E). Alle kinderen werden tijdig behandeld en bleken op eenjarige leeftijd gezond. Fotherapie werd vaker gegeven aan antigeen-positieve kinderen van moeders met anti-K (42%), anti-c (33%), andere Rhesusantistoffen (anti-E, -e, -C: 19%), Duffyantistoffen (anti-Fy: 15%), dan aan de controlegroep (4%). De controlegroep bestond uit de kinderen van moeders zonder antistoffen en uit antigeen-negatieve kinderen van moeders met antistoffen. Het Hb in navelstrengbloed was lager voor

anti-c, andere Rhesusantistoffen en (in het navelstrengbloed ontdekte) anti-A/-B. Voor anti-K was het Hb van de intra-uterien getransfundeerde kinderen (4 van de 19) niet in de analyse meegenomen. Dit lag voorafgaand aan de eerste IUT tussen de 3.2 - 5.0 mmol/L.

Sensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde van de screening

Niet alle gevallen van ernstige HZP werden opgespoord door het screeningsprogramma. Retrospectief werden in twee jaar acht kinderen met ernstige HZP gevonden, die niet waren opgespoord door het screeningsprogramma; vijf maal door anti-c, twee maal door anti-E en één maal door antistoffen tegen een zeer zeldzaam voorkomend antigeen. In alle gevallen was de screening, voorzover te achterhalen adequaat, uitgevoerd, maar de uitslag bleek negatief. De IEA waren dus tijdens de zwangerschap ontstaan of zouden zeer zwak aanwe

zijn geweest kunnen zijn ten tijde van de screening. In het laatste geval zou in het verloop van de zwangerschap een titerstijging zijn opgetreden als reactie op een foeto-maternale transfusie. Een van de acht kinderen is blijvend beschadigd door kernicterus. Bij een ander kind trad een hypoxische hersenbloeding op, waaraan mogelijk het zeer lage Hb (2.4 mmol/L) heeft bijgedragen. Na één jaar was nog niet duidelijk of blijvende schade was opgetreden.

Voorspellende waarde laboratoriumtesten

De sensitiviteit van de screening voor het opsporen van ernstige HZP kwam hiermee op 75%. De specificiteit bedroeg > 99% en de positief voorspellende waarde (PPV) 3,7%, als gekeken wordt naar alle zwangerschappen at risk voor HZP. In zwangerschappen at risk wegens anti-K en anti-c was de PPV respectievelijk 11.6% en 8.5%.

Voor non-RhD-IEA gaf een titer van $\geq 1:16$ en/of een ADCC-test van $\geq 30\%$ de beste combinatie van sensitiviteit en specificiteit voor het opsporen van ernstige HZP. Ook werden beslisregels geëvalueerd om optimaal risicozwangerschappen op te sporen tegen zo laag mogelijke kosten. Het uitvoeren van een ADCC-test alleen bij een titer $< 1:16$ ('voor de zekerheid') heeft dezelfde sensitiviteit en specificiteit, terwijl de kosten lager zijn dan bij het huidige beleid.

Risicofactoren

Voor analyse van risicofactoren werden 968 controles geselecteerd, afkomstig uit dezelfde verloskundige praktijk als de case, en met een vergelijkbare zwangerschapsduur (+/- 4 weken). Na multivariate analyse bleek een eerdere bloedtransfusie de sterkste risicofactor te

zijn voor de aanwezigheid van non-RhD-IEA met een Odds Ratio (OR) van 16.0. De andere belangrijke risicofactor was pariteit. De meeste bloedtransfusies (80%) bleken overigens rond de bevalling gegeven te zijn. Ook een grote operatie bleek een risicofactor, vermoedelijk doordat bij deze operaties toch een bloedtransfusie is gegeven, die echter bij de zwangere niet bekend is.

Bij 12% van de cases was er vooraf geen enkele (gerapporteerde) risicofactor aanwezig, terwijl toch potentieel gevaarlijke IEA aanwezig waren, in de meeste gevallen anti-E, maar een enkele keer ook anti-c of anti-K. Ernstige HZP-cases kwamen overigens in deze groep niet voor.

Mening van zwangeren

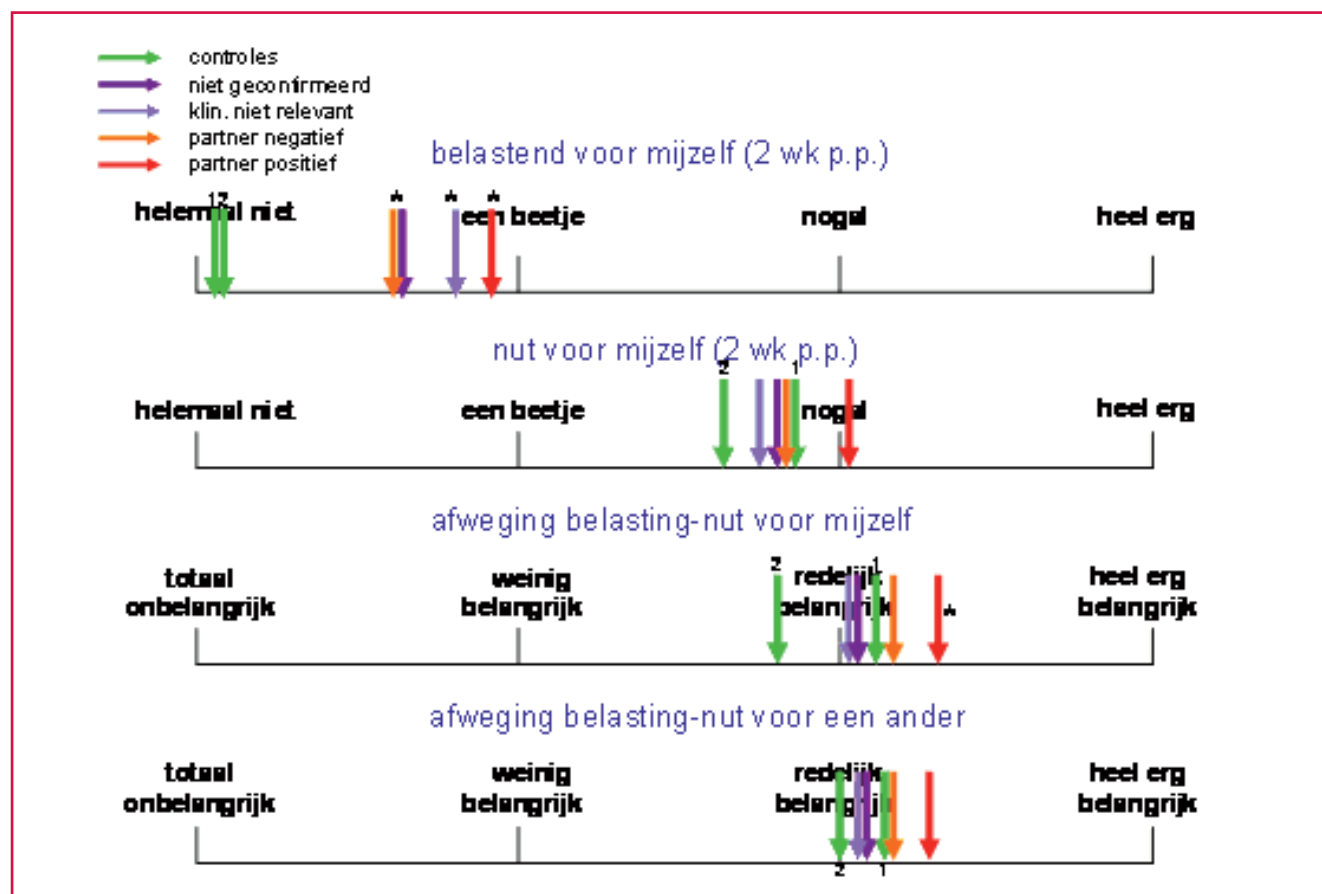
Voor het bepalen van de geschiktheid van een screeningstest is ook

de mening ('acceptatie') van degenen die de test ondergaan van belang. De deelnemers vulden op twee momenten een voor dit doel ontworpen en uitgeteste vragenlijst in: op het moment dat de uitslag van de screening en van eventueel vervolglaboratoriumonderzoek en partnertypering binnen waren, en twee weken na de bevalling. Kenmerken van algemene stress en achtergrondangst werden gemeten met een gevalideerde zelfbeoordelingvragenlijst, de STAI (Spielberger State Trait Anxiety Inventory)^[3]. De achtergrondangst (de angst die 'over het algemeen' aanwezig is) verschilde niet tussen de groepen in de studie en kwam overeen met de normale score van gezonde jonge vrouwen. De toestandsangst (de angst, aanwezig op een bepaald moment), gemeten tijdens de zwangerschap, was lager in de groep

met een aanvankelijk positieve screening, waarin het confirmatieonderzoek geen antistoffen had aangetoond. Na de bevalling was er geen verschil tussen de groepen (tabel 2). Specifieke stress op bepaalde momenten in het proces van screening werd gescoord op een Visueel Analoge Schaal (VAS), met daarop vier ankers (helemaal niet, een beetje, nogal en heel erg). In figuur 2 is de score op deze vragen weergegeven. Bij meting tijdens de zwangerschap maakten de cases at risk zich significant meer zorgen over de IEA (tabel 2). In absolute zin lag de score voor cases at risk tussen 'een beetje' en 'nogal'.

Twee weken na de bevalling beoordeelden alle groepen de screening als belangrijk. De wel enigszins aanwezige belasting woog ruim-

Figuur 2: Belasting en nut van de IEA-screening naar risico op HZP



WETENSCHAP

	controles		positieve screening, niet at risk HZP			at risk HZP
	1e lijn	2e lijn	pos. screen, niet gecon-firmeerd	klinisch niet-relevante IEA	non-RhD-IEA, man negatief	non-RhD-IEA, man positief
<i>Zwangerschap, 20 weken:</i>	n=58	n= 35	n=21	n=44	n=30	n=45
STAI-state	32.5	36.0	33.8	28.9*	35.6	35.3
Schrik door positieve screening	n.v.t.	n.v.t.	beetje	nogal*	beetje	nogal*
Schrik aanwezigheid klinisch relevante IEA					nogal	nogal
Zorgen over IEA nu	nee	nee	< beetje	< beetje	< beetje	> beetje*
<i>2 weken post partum:</i>						
STAI-state	32.3	33.2	33.2	31.3	33.4	32.1
Zorgen om kind in zwangerschap	beetje	> beetje	> beetje	bBeetje	> beetje	> beetje
* significant verschil ten opzichte van de andere groepen (p<0.05) > iets meer dan						

Tabel 2. Algemene en specifieke stress bij IEA-screening, naar risico op HZP

schoots op tegen het nut van de screening (figuur 2). Wel gaven alle groepen, uitgezonderd de controles uit de eerste lijn, aan dat ze meer informatie hadden willen ontvangen over IEA, variërend van 37% van de controles uit de tweede lijn tot 69% van de cases at risk. Het gaat dan met name om informatie over de gevolgen van de IEA voor het kind (37%), voor de moeder (33%), voor een volgende zwangerschap (22%) en over het bloedonderzoek (18%). De informatie die gegeven werd, vond met overigens wel duidelijk. Over de informatie omtrent klinische diagnostiek vanwege de IEA, zoals echo en vruchtwateronderzoek, was men tevreden.

Mening zorgverleners

De mening van de verloskundige zorgverleners over de IEA-screening staat in tabel 3. Zowel gynaecologen als verloskundigen zagen meer voor- dan nadelen van de screening en wilden deze dan ook handhaven. Het meest genoemde voordeel was het tijdig opsporen van ernstig

zieke kinderen. Als nadelen werden vooral genoemd de onrust bij de zwangere bij een positieve uitslag, waarbij vaak sprake is van 'loos alarm', en de tijd en moeite die het kost om een goede uitleg te geven bij een positieve uitslag. Dit laatste punt noemden de verloskundigen vaker dan de gynaecologen. Ook medicalisering en kosten noemde men als nadelen van de screening. Zorgverleners die HZP hebben meegemaakt, vonden de screening vaker nuttig, zagen minder nadelen voor de zorgverlener en gaven de screening een hoger rapportcijfer. Ook zorgverleners afgestudeerd na invoering van de screening in 1998, waren positiever over de screening. Als reden om eventueel veranderingen in de screening aan te brengen, noemden zorgverleners vaak de evidence die het OPZI-onderzoek zal verschaffen.

Discussie

Screening op IEA in het eerste trimester van de zwangerschap spoort

per jaar 10-11 kinderen op die een IUT en/of een wisseltransfusie meteen na de geboorte nodig hebben wegens non-RhD-IEA. Daarnaast is uit registratiegegevens bekend dat wegens RhD-antistoffen in ± 20 zwangerschappen per jaar een IUT nodig is en dat 35 andere kinderen wegens RhD-antistoffen een wisseltransfusie krijgen. Een bijkomend voordeel van de eerste-trimester-screening is dat ook zwangerschappen met RhD-IEA al in het eerste trimester opgespoord worden. Bij tijdige behandeling met IUT of wisseltransfusie herstellen kinderen met HZP vrijwel altijd zonder restschade. Omdat HZP tijdens de zwangerschap symptomloos verloopt, is te verwachten dat de drie tot vier kinderen met HZP door non-RhD-IEA die opgespoord worden door de screening en behandeld worden met een IUT, zonder screening intra-uterien zouden overlijden. Dit komt overeen met de verwachtingen bij invoering van de screening^[4]. Zeven kinderen zullen alleen een wisseltransfusie

na de geboorte nodig hebben; dit is wat minder dan tevoren verwacht werd. Deze kinderen zullen zonder screening soms wel tijdig opgespoord worden, maar niet altijd, met mogelijk blijvende gevolgen. Dit laatste wordt duidelijk in de groep kinderen met ernstige HZP door non-RhD-IEA ondanks een negatieve screening, waarin tenminste één kind blijvend beschadigd is door kernicterus. Wij schatten dat dit, zonder screening, twee tot

drie maal per jaar voor zal komen. Of het opsporen van 11 kinderen met ernstige HZP door non-RhD-IEA per jaar een screeningsprogramma van naast RhD-negatieve vrouwen ook RhD-positieve vrouwen rechtvaardigt, zal nader besproken moeten worden door vertegenwoordigers van alle betrokken beroepsgroepen. Ter vergelijking: De PKU-screening spoorde in 2002 15 kinderen met ernstige PKU tijdig op¹⁵, terwijl

screening op hepatitis-B in theorie infectie van 300 kinderen en dragerschap van 270 kinderen voorkomt¹⁶.

De sensitiviteit van de non-RhD-IEA screening is niet optimaal. Gemiste ernstige gevallen van HZP worden met name veroorzaakt door anti-c, niet ontdekt ten tijde van de screening in het eerste trimester. Te overwegen valt een tweede screening te introduceren voor c-negatieve vrouwen, 18%

Tabel 3. Mening over de IEA-screening gegeven discipline, ervaring met HZP en jaar van afstuderen van de verloskundige zorgverlener

	discipline		ervaring HZP		jaar afstuderen	
	verlosk. n=50 %	gynaec. n=76 %	NEE n=66 %	JA n=60 %	<1998 n=82 %	≥1998 n=44 %
Voordelen	76	86	76	88	76	93*
Nadelen:						
. zwangere	36	21	33	20	31	21
. zorgverlener	22	7*	20	5*	10	18
. maatschappij	2	9	5	8	10	0*
Nut screening:						
. niet/weinig	16	8	18	3	15	5
. (zeer) nuttig	84	86	77	93*	81	93
. twijfels		7	5	3	5	2
Procedure duidelijk						
. ja	86	88	88	87	85	91
. ongeveer	10	9	11	9	10	9
. nee	4	3	2	5	5	0
Beleid bij positieve screen duidelijk						
. ja	74	87**	74	90*	85	75
. ongeveer	24	11	21	10	13	21
. nee	2	3	5		1	5
Aanbieden indien niet standaard?						
. ja	59	70	58	74	62	74
. nee	41	30	42	26	39	26
Handhaven screening?						
. ja	88	83	80	90	83	89
. nee	4	8	8	5	9	2
			gemiddelde (range)			
Cijfer screening	7.54 (3-10)	7.56 (1-10)	7.22 (1-10)	7.93* (1-10)	7.26 (1-10)	8.09* (4-10)
* significant verschil ten opzichte van de andere groep ($p < 0.05$)						
** 'ja' versus 'ongeveer' = significant verschil tussen disciplines						

WETENSCHAP

van de populatie zwangeren. Als door een tweede screening in het derde trimester alle gevallen van anti-c waarvoor tijdens de zwangerschap of meteen na de geboorte behandeling nodig is, zouden worden opgespoord, bedraagt het 'number needed to screen' $36.000/4 = 9.000$. Dit is minder dan het NNS voor de screening van alle zwangeren in het eerste trimester van 20.000 ($200.000/10$). Dit impliceert wel dat alle vrouwen niet alleen getypeerd zouden moeten worden voor ABO en RhD-factor, maar ook voor het c-antigeen. Vrijwel alle ernstige gevallen van HZP worden veroorzaakt door anti-K of anti-c. De intensiteit van de laboratorium- en klinische monitoring bij aanwezigheid van andere non-RhD-IEA zou nader bekeken moeten worden. Ook de door OPZI vastgestelde afkappunten voor de laboratoriumtesten kunnen in nieuw op te stellen richtlijnen worden meegenomen. De risicofactoranalyse reikt mogelijkheden aan voor subgroepscreening. Als alleen vrouwen met een bloedtransfusie of een eerdere bevalling in de anamnese gescreend zouden worden, zou dit 40% van de screenings kunnen besparen. Hiertegenover staat een geringe kans op het missen van een potentieel gevaarlijke non-RhD-IEA. Of

subgroepscreening in de praktijk haalbaar is, is een afzonderlijk te beantwoorden vraag. Het vereist dat een kleine set van risicofactoren bij iedere zwangere zorgvuldig nagevraagd en gedocumenteerd wordt bij het eerste consult. Anderzijds vormt de risicofactoranalyse ook een pleidooi voor terughoudendheid bij het geven van bloedtransfusie rond de bevalling. De belasting van de IEA-screening voor zwangeren blijkt erg mee te vallen en vrouwen vinden dat deze ruimschoots opweegt tegen de voordelen. Wel blijken vrouwen met een positieve screening behoefte te hebben aan meer informatie van de zorgverlener. Dit dient een punt van aandacht te zijn voor de betrokken beroepsgroepen. Binnen de beroepsgroepen van verloskundigen en gynaecologen blijkt, na de aanvankelijk bestaande bezwaren^[7,8], de meerderheid nu voorstander van de screening te zijn. Het feit dat rond de 15% van de gynaecologen en 25% van de verloskundigen aangeeft dat het beleid bij een positieve screening niet of ongeveer duidelijk is, pleit voor het opstellen van een eenduidige richtlijn door alle betrokken beroepsgroepen. De gegevens uit de OPZI-studie maken het opstellen van een goed onderbouwde richtlijn mogelijk. □

Literatuur

1. Kramer C, Koelewijn J, Haas, de M, Schoot, van der E, Vrijkotte T, Bonsel G. *Opsporing en preventie van zwangerschapsimmunisatie*. Tijdschrift voor Verloskundigen 2006;31(7/8):23-27.
2. Wilson JMG, Jungner G. *Principles and practice of screening for disease*. 1968. Geneva: World Health Organization, Public Health Papers, no 34.
3. Ploeg HM van der, *Handleiding bij de Zelf-beoordelvragenlijst, ZBV. (2e gewijzigde druk)*. Lisse: Swets & Zeitlinger, 2000.
4. Gezondheidsraad. *Preventie van zwangerschapsimmunisatie. Rapport 1992/08*. Den Haag: Gezondheidsraad, 1992.
5. Gezondheidsraad. *Neonatale screening. Rapport 2005/11*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2005.
6. Gezondheidsraad. *Vaccinatie van kinderen tegen hepatitis B. Rapport 2003/14*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2003.
7. Heringa MP, Waelpuut AJ, Flikweert S. *Irregulair bloedgroepantagonisme*. Ned Tijdschr. Geneesk. 1999 Sep 18; 143(38):1933-4.
8. Heringa MP, Waelpuut AJ, Flikweert S. *Bloedgroepenimmunisatie tijdens de zwangerschap in Nederland*. Ned Tijdschr. Geneesk. 2000 Feb 26;144(9):454-5.