

Artikelen

Preventie van immunisatie door c, E en K: achtergronden en gefaseerde implementatie

A. CASTEL¹, B. A. van DIJK², F.M.L.G. van den BOOM³, A. BRAND⁴, C.P. ENGELFRIET⁵,
M.A.M. OVERBEEKE⁵ en D.J. van RHENEN⁶

Het College voor de Bloedtransfusie heeft begin 1994 aanbevolen de immunisatie door de antigenen c, E en K te verminderen door een gericht transfusiebeleid bij omschreven groepen patiënten. Hierbij gaat het om (potentiële) polytransfusées en vrouwen in en voor de vruchtbare leeftijd. De implementatie van dit beleid is in Nederland inmiddels op gang gekomen, zij het nog enigszins aarzelend. Met behulp van casuïstiek wordt de typische problematiek van irregulaire bloedgroep-antagonismen geïllustreerd. Aan de hand van de beschikbare literatuur wordt een verder inzicht gegeven in de achtergronden van de voorgestelde maatregelen. Tenslotte wordt een overzicht gegeven van de tussentijdse stand van zaken.

Trefwoorden: anti-c, anti-E, anti-K, alloimmunisatie, hemolytische ziekte van de pasgeborene, immunisatiepreventie, polytransfusées, bloedtransfusie

Het College voor de Bloedtransfusie heeft begin 1994 de "Aanbeveling Preventie immunisatie door c, E en K" uitgebracht (1). Hierin wordt aanbevolen de immunisatie door c-, E- en K-bloedgroepantigenen te verminderen door een gericht transfusiebeleid bij omschreven groepen patiënten. Behalve bij (potentiële) polytransfusées wordt dit beleid in het bijzonder geadviseerd ter preventie van immunisatie voor deze antigenen bij vrouwen in en voor de vruchtbare leeftijd. In Nederland is de vanouds bekendste oorzaak van hemolytische ziekte van de pasgeborene (HZP), allo-immunisatie tegen het Rhesus(D)-antigeen, door een actief immunoprophylaxe-programma sterk naar de achtergrond gedrongen. En hoewel HZP door Rh(D)-antagonisme nog steeds voorkomt, staan andere irregulaire bloedgroepantagonismen de laatste jaren veel meer op de voorgrond. Giblett (2) toonde aan, dat na het Rh(D)-antigeen K, c en E het meest immunogeen

zijn. De aanbeveling van het College voor de Bloedtransfusie is er dan ook op gericht door een transfusiebeleid, waarbij ruimer dan ABO/Rh(D) getypeerd wordt, immunisatie door juist deze drie antigenen te voorkomen en zodoende het ziektebeeld HZP verder terug te dringen. Ook de Gezondheidsraad heeft aanbevelingen gedaan met betrekking tot de preventie van zwangerschaps-immunisatie (3).

De implementatie van de door het College voor de Bloedtransfusie geformuleerde aanbeveling is in Nederland inmiddels op gang gekomen, zij het nog enigszins aarzelend. Dit artikel beoogt een verder inzicht in de achtergronden van de voorgestelde maatregelen te geven, alsmede een overzicht van de tussentijdse stand van zaken.

Casuïstiek

Patiënte A

Geboren in 1961, ontving bij een rugoperatie in 1988 één eenheid erythrocytenconcentraat. In 1994 werd zij, na een blanco obstetrische voorgeschiedenis, voor de eerste maal zwanger. Op 9-10-1994, bij 41 weken zwangerschapsduur, beviel zij van een anemisch kind, dat, mede wegens meconiumhoudend vruchtwater, door de kinderarts werd gezien. Laboratoriumonderzoek leverde de volgende resultaten op: hemoglobine 5,5 mmol/l, bilirubine in het 4^e levensuur 126 µmol/l en er bleek sprake van een positieve directe antiglobulinetest ("directe Coombstest"). In het serum van moeder en kind, evenals in het eluaat van de kindererythrocyten, bevonden zich irregulaire antistoffen van de IgG klasse, met de specificiteit anti-c. De Rhesusfenotypen van moeder en kind waren CCDee, respectievelijk CcDee. Het kind behoefde niet te worden gewisseld, maar kreeg wel bloedtransfusies en fototherapie. De extra opnameduur bedroeg 10 dagen.

Patiënte B

Werd geboren in 1960, met de bloedgroep A, Rh(D)-negatief. In 1981 was zij voor de eerste maal zwanger en beviel na een ongestoorde zwangerschapsduur van 40 weken van een gezonde dochter, met een geboortegewicht van 3000 gram. Tijdens haar tweede zwangerschap in 1984 was er sprake van voortijdig gebroken vliezen en een dreigende partus prematurus met tocolyse. Na 36 weken beviel patiënte van een gezonde zoon. In verband met fluxus post partum werden twee eenheden erythrocyten toegediend. Tijdens

Ziekenhuis Bronovo, Den Haag¹; Bloedbank Noord-Nederland, locatie Groningen²; College voor de Bloedtransfusie van het Nederlandse Rode Kruis, Amsterdam³; Rode Kruis Bloedbank Leidsenhage, Leiden⁴; Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst van het Nederlandse Rode Kruis, Amsterdam⁵; Rode Kruis Bloedbank, Rotterdam⁶

Correspondentie: Dr. A. Castel, Klinisch chemisch laboratorium, Ziekenhuis Bronovo, Bronovolaan 5, 2597 AX Den Haag.

Ingekomen: 05.10.95

de derde zwangerschap, in 1993, werd in het serum van de vrouw de aanwezigheid vastgesteld van anti-K antistoffen, met een titer van 1:1000 in de indirecte antiglobuline test. Deze IgG antistoffen vertoonden in de ADCC-test bij herhaling een alarmerend hoge uitslag van >80% ten opzichte van de positieve standaard. De vader werd getypeerd als heterozygoot voor het K-antigeen. Amniocentese bij een zwangerschapsduur van 28 weken toonde een lage Liley-index en na 39 weken beviel patiënte spontaan van een gezonde dochter van 3150 gram, die geen verdere therapie behoeft. Het kind bleek negatief voor het K-antigeen.

In 1995 was patiënte voor de vierde maal zwanger. Bloedonderzoek bevestigde de aanwezigheid van anti-K antistoffen in een titer van 1:8000 in de indirecte antiglobuline test. Het ADCC percentage bleek opnieuw >80% ten opzichte van de positieve standaard. Bij echografisch onderzoek in de negentiende week werden aanwijzingen gevonden voor hydrops foetalis en werd patiënte verwezen naar een centrum waar intra-uteriene transfusies mogelijk zijn. Na de eerste in een reeks van in totaal vijf van dergelijke transfusies steeg de hemoglobine-concentratie van 1,4 naar 8,3 mmol/l en bleek de hydrops geresorbeerd. Na een zwangerschapsduur van ruim 36 weken werd de partus ingeleid en beviel patiënte van een dochter, met een geboortegewicht van 3035 gram, die na zes dagen kon worden overgeplaatst naar het lokale ziekenhuis.

De casus van patiënte A demonstreert de typische problematiek van het anti-c antagonisme. De antistoffen waren transfusie-geïnduceerd, zoals in een belangrijk deel van de zwangeren met anti-c (4,5). Niet alle gevallen van anti-c resulteren in hemolytische ziekte van de pasgeborene: in 20-30% is een wisseltransfusie noodzakelijk (4, 6, 7). De foetale en neonatale sterfte varieert van vrijwel nihil (4, 6, 8) tot 13% (7). Van Dijk verzamelde in een periode van vijf jaar 41 gevallen van een anti-c bloedgroep-antagonisme, waarbij 16 maal (39%) een wisseltransfusie noodzakelijk bleek en waarbij in 2 gevallen (5%) het kind overleed, aanwijsbaar ten gevolge van het antagonisme (9).

In de tweede casus heeft patiënte B irregulaire antistoffen van het type anti-K, die naar alle waarschijnlijkheid zijn geïnduceerd bij de bloedtransfusie na de tweede zwangerschap. Deze casus demonstreert duidelijk de ernstige problematiek, die typisch is voor deze agressieve antistoffen. Recent is door Vaughan gesuggereerd, dat bij het K-antagonisme de foetale anemie niet zozeer wordt veroorzaakt door hemolyse, maar vooral door onderdrukking van de rode cel aanmaak (10). Dit kan een verklaring vormen voor het feit, dat het klassieke onderzoek van vruchtwater met behulp van de Liley-index vaak vals gunstig uitvalt bij K-antagonismen. Dit laatste geldt eveneens voor de ADCC test; hoewel in deze casus een hoog percentage werd gevonden, kunnen juist bij K-antagonismen ook vals lage uitslagen worden verkregen! Vaughan adviseert bij een recidiverend K-antagonisme geen vruchtwateronderzoek te verrichten, maar

de foetale hemoglobineconcentratie in navelstrengsbloed te bepalen. Ernstige hydrops foetalis werd gezien bij 5/13 K-positieve kinderen (11) en doodgeboorte bij 2/10 (12). Van Dijk beschreef 6 gevallen van perinatale sterfte, waarvan 3 met zekerheid en 3 mogelijk ten gevolge van anti-K antistoffen (9). Na anti-D is van de drie antistoffen, anti-c, anti-E en anti-K, de laatste het meest te duchten met betrekking tot hydrops foetalis en foetale/neonatale sterfte (13).

De hierboven beschreven casussen zijn typische voorbeelden van de problematiek, die er ook internationaal toe geleid heeft aanbevelingen te doen, ten einde bij bepaalde groepen patiënten de inductie van met name anti-c, anti-E en anti-K door bloedtransfusie te voorkomen. De casus van zowel patiënte A als van patiënte B had waarschijnlijk voorkomen kunnen worden, indien het gegeven donorbloed c-negatief respectievelijk K-negatief was geweest.

In zijn algemeenheid gaat het hierbij om twee categorieën van patiënten: meisjes en vrouwen in de vruchtbare leeftijd enerzijds en (potentiële) polytransfusées anderzijds.

Meisjes en vrouwen in en voor de vruchtbare leeftijd

De oorzaak van de aanwezigheid van irregulaire erythrocyten-antistoffen bij zwangeren is hetzij een foetomaternale transfusie, hetzij een transfusie met donorbloed. Queenan (14) komt tot de conclusie, dat van 186 zwangere vrouwen met irregulaire antistoffen 30% door een bloedtransfusie geïmmuniseerd was. Ook Wilken (15) en Howell (5) noemen het getal van 30%. Bowman (16) baseert zich op familie-onderzoek en statistiek bij zijn uitspraak, dat anti-K en anti-E voornamelijk door bloedtransfusies geïnduceerd worden en anti-c door een voorafgaande zwangerschap. In een recente studie naar de rol van anti-c bij de hemolytische ziekte van de pasgeborene, vond Kozłowski (17) dat van de 120 vrouwen met anti-c tijdens de zwangerschap, 50% in het verleden een bloedtransfusie had ontvangen. In een vergelijkbare algemene groep zwangeren had slechts 5% een bloedtransfusie ontvangen. Astrup (4) en Howell (8) geven met betrekking tot anti-c, transfusie-percentages van 40-50%. Contreras (18) stelt, dat de "meeste vrouwen tegen c geïmmuniseerd zijn door bloedtransfusies". Pinon (19) vond in 77% van alle zwangeren met antistoffen een positieve bloedtransfusie-anamnese en Hardy (6) meldt, dat 61% van alle Rhesus-antistoffen door zwangerschap geïnduceerd is en de overige 39% door bloedtransfusie of een combinatie van bloedtransfusie en zwangerschap. Anti-c in de zwangerschap komt voor in een frequentie van 0,7/1000 vrouwen (20). In een Nederlands retrospectief onderzoek bij 555 zwangeren met 645 antistofspecificiteiten kwam anti-c met 16% op de derde plaats, na anti-E en anti-K (9). Op grond van bovenstaande literatuur worden diverse adviezen gegeven ten aanzien van een bloedtransfusie bij vrouwen, jonger dan 45-50 jaar. Pepperell (21) vermeldt het universele gebruik van K-negatief bloed in geheel Australië, dat bij voorkeur ook cE-compatibel dient te zijn. Dornan (22) pleit voor K-negatief bloed, evenals Leggat

(23). De Lancet (24) beveelt niet alleen K-negatief bloed aan, maar ook c-negatief bloed, hoewel dit moeilijker te organiseren lijkt. Ook Kozlowski (17) dringt aan op c-negatief bloed. Pinon (19) pleit voor c- en K- en zo mogelijk ook E-negatief bloed, Soulié (25) prefereert cEK-negatief bloed. Contreras (18) en Fraser (26) pleiten voor een c-negatief bloedtransfusiebeleid, waarbij de laatstgenoemde wijst op nog een extra gevaar: universeel gebruik van O, Rh-negatief (meestal ccdee) bloed voor ongekruist cito-gebruik op de afdelingen voor Spoedeisende Hulp. Habibi (27) verwoordt het standpunt van het Franse "Centre National de Transfusion Sanguine": in ieder geval c- en K-compatibel, bij voorkeur ook E-compatibel. Ook in Duitsland zijn aanbevelingen naar ziekenhuizen gegaan om in voorkomende gevallen cEK-compatibel bloed te transfunderen (Seidl, persoonlijke mededeling, 1990).

Overigens dient hierbij te worden opgemerkt, dat naast preventie van immunisatie tevens de screening van alle zwangeren, dus ook de grote groep Rh(D)-positieven, minstens éénmaal per zwangerschap dient plaats te vinden, zoals in Nederland is aanbevolen door de Gezondheidsraad (3).

Polytransfusées

Polytransfusées of potentiële polytransfusées worden gedefinieerd als patiënten, die over een lange tijdsperiode bij herhaling bloedtransfusies ontvangen, respectievelijk patiënten, waarbij een dergelijke behandeling verwacht mag worden. In de praktijk is gebleken, dat bij patiënten met regelmatige bloedtransfusies op den duur vaak irregulaire antistoffen tegen erythrocyten gevormd worden. Fluit (28) onderzocht de vorming van irregulaire antistoffen in een groep van 186 patiënten, die over een lange tijdsperiode bloed hadden ontvangen. Bij 22 patiënten (12%) bleken irregulaire antistoffen aanwezig en bij 7 patiënten (4%) ging het om antistoffen tegen meer dan één antigeen. Anti-K, anti-E en anti-c werden het meest frequent aangetroffen. Spanos (29) vond in een groep van 973 patiënten met thalassemie in 220 gevallen (23%) irregulaire antistoffen en bij 67 patiënten met sikkelcel-anemie/thalassemie in 24 gevallen (36%) irregulaire antistoffen. In 48% van de gevallen met irregulaire antistoffen ging het om antistoffen tegen meer dan één antigeen. De auteurs stelden grote problemen te ondervinden bij de behandeling van thalassemie patiënten, veroorzaakt door de aanwezigheid van irregulaire erythrocyten-antistoffen, die ook in deze studie het meest frequent waren gericht tegen de antigenen c, E en K. Bij patiënten met een hemoglobinoopathie, zoals bijvoorbeeld een sikkelcelanemie, zal juist tijdens een hemolytische crisis de noodzaak tot een bloedtransfusie kunnen ontstaan. In deze situaties kan het onderscheid tussen de hemolytische crisis en een eventuele (uitgestelde) transfusiereactie erg moeilijk zijn. Het gevaar bestaat dan, dat een dergelijke potentieel gevaarlijke transfusiereactie wordt gemist. In dit verband is aanbevolen deze groep patiënten preventief in elk geval Rhesus- en K-compatibel bloed te geven (30).

Huidige stand van zaken in Nederland

Het College voor de Bloedtransfusie heeft in 1994 aanbevolen om aan meisjes en vrouwen <45 jaar, alsmede aan (potentiële) polytransfusées, uitsluitend erythrocyten toe te dienen, die compatibel zijn met betrekking tot de antigenen c, E en K (1). Het betreft hier nadrukkelijk een aanbeveling en geen richtlijn, omdat het College, gebaseerd op de Wet inzake Bloedtransfusie, slechts richtlijnen met een verplichtend karakter kan opleggen aan Bloedbanken en niet aan ziekenhuizen. Toch werd de preventie van immunisatie met c, E en K zo belangrijk geacht, dat besloten werd hieromtrent een aanbeveling uit te brengen, die vooral zal moeten worden uitgevoerd binnen de ziekenhuizen. De aanbeveling is toegelicht door de werkgroep bloedgroepenserologie van de Medische Advies Commissie van het College voor de Bloedtransfusie, die de aanbeveling heeft opgesteld (31). In de bloedbanken, klinisch-chemische laboratoria en ziekenhuistransfusiediensten is de aanbeveling overwegend positief ontvangen. Een enkeling was reeds in 1993 tot implementatie overgegaan (E. Harthoorn-Lasthuizen, persoonlijke mededeling, 1993), anderen zijn overgegaan op partiële invoering van het voorgestelde beleid door aan betrokken patiënten uitsluitend K-negatief bloed te verstrekken of het voorgestelde beleid vooralsnog alleen toe te passen op vrouwen <45 jaar (W. Huisman, persoonlijke mededeling, 1994), sommigen zijn in 1994/1995 met het volledige programma begonnen en een enkeling is nog niet overtuigd (32). Een mini-enquête onder de grootste neonatale Intensive Care afdelingen en academische ziekenhuizen gaf het beeld te zien van een vrijwel universele acceptatie van de aanbeveling, met positieve adviezen naar de diverse Raden van Bestuur en Directies (T. Eskes, L. Kollée, V. Kunst, persoonlijke mededeling, 1995). Zoals verwacht geeft de financiering van het voorgestelde beleid in de praktijk de meeste problemen. Hierbij gaat het om de kosten van de Rhesusfenotypering en met name om de f 29,- meerkosten per getypeerde eenheid erythrocytenconcentraat. Wellicht is nodig te komen tot een aanpassing van de tariefstructuur in algemene zin, waarbij de kosten van het typeren van het donorenbestand met betrekking tot c, E en K door de bloedbanken, wordt verwerkt. In één geval is de bloedbank er reeds toe overgegaan dit tarief aan te passen.

De kritiek van sommigen richt zich op het ontbreken van een kosten-batenanalyse in het advies van het College voor de Bloedtransfusie. Een dergelijke analyse is echter bewust achterwege gebleven, daar volledige gegevens over de incidentie van irregulaire antistoffen bij zwangeren in Nederland in feite ontbreken. Pas met ingang van 1 januari 1995 is een continue registratie van klinische gevallen van non-Rh(D), non-ABO bloedgroepantagonismen van start gegaan via het Nederlands Signalerings Centrum Kindergeneeskunde/PG-TNO (R. Hirasings, van Dijk, persoonlijke mededeling, 1994).

Recent is een voorzichtige poging tot analyse van de kosten versus de effectiviteit van de voorgestelde maatregelen ondernomen (9). Hieruit bleek, dat de meerkosten bij het toedienen van cEK-compatibel

bloed aan vrouwen <45 jaar in een academisch centrum met een jaarlijkse omzet van 20.000 eenheden erythrocyten-concentraat kunnen oplopen tot circa f 100.000,-. Anderzijds zijn de kosten van een complicatie niet altijd betrouwbaar ter beschikking, zoals Blumberg in zijn editorial in *Transfusion* (33) treffend heeft aangegeven met "...cost-effectiveness is almost entirely subjective and arbitrary and is not subject to scientific proof".

Gefaseerde implementatie

In de aanbeveling van het College voor de Bloedtransfusie wordt als strategie aanbevolen om aan betrokken patiënten altijd K-negatief bloed toe te dienen, bij deze patiënten de aan- en afwezigheid van de antigenen c en E vast te stellen en bij afwezigheid daarvan erythrocyten toe te dienen die het betreffende antigeen missen. Zoals in een toelichting op dit beleid (31) al is aangegeven, is goed vooroverleg op regionaal niveau tussen de bloedbank en de aangesloten ziekenhuizen ten aanzien van logistiek en financiën essentieel. Afhankelijk van de regionale en lokale mogelijkheden kan de daadwerkelijke invoering van het voorgestelde beleid variëren. Om de budgettaire consequenties beheersbaar te houden kan een gefaseerde implementatie van de diverse preventieve maatregelen worden overwogen. Zo zou men in eerste instantie aan alle vrouwen <45 jaar uitsluitend K-negatief bloed kunnen toedienen, vervolgens ook voor c- en E-compatibiliteit kunnen zorgdragen en tenslotte deze handelwijze eveneens kunnen toepassen op de groep van (potentiële) polytransfusés. Vermeldenswaard is ook het experiment, dat in 1995 werd uitgevoerd door de bloedbank Rotterdam en één van de samenwerkende ziekenhuizen (34). Het project behelst de "random" levering van cEK-getypeerde erythrocyten-concentraten aan het ziekenhuis, waarbij ervan wordt uitgegaan, op basis van theoretische schattingen, dat de benodigde typering in voldoende mate bij de uitgegeven produkten aanwezig zullen zijn.

Het is noodzakelijk te zijner tijd het effect van de voorgestelde maatregelen te evalueren, zowel wat betreft de implementatie als de resultaten van de preventie. Dan zou ook overwogen kunnen worden de aanbeveling een meer verplichtend karakter te geven. Immers, het voorgestelde beleid is pas dan volledig effectief, indien alle ziekenhuizen in ons land hieraan uitvoering geven, mede gelet op de toenemende mobiliteit van de Nederlandse bevolking. Tenslotte zij opgemerkt, dat het gewenst is, dat de reeds eerder bepleite landelijke databank met betrekking tot de opslag van bloedgroepserologische gegevens daadwerkelijk tot stand komt (35). Hierdoor zouden niet alleen de gegevens ten aanzien van gedetecteerde irregulaire erythrocytenantistoffen toegankelijk kunnen worden gemaakt, maar tevens de cEK-typering van de betrokken patiënten op effectieve wijze kunnen worden beheerd. Reeds voorhanden of in ontwikkeling zijnde regionale gegevensnetwerken zouden hierbij kunnen worden ingebracht (36).

Wij danken Prof. Dr. H.H.H. Kanhai, vrouwenarts, Academisch Ziekenhuis Leiden, voor zijn bijdrage aan de casuïstiek.

Literatuur

1. College voor de Bloedtransfusie van het Nederlandse Rode Kruis. Aanbeveling Preventie van immunisatie door c, E en K. Amsterdam: College voor de Bloedtransfusie van het Nederlandse Rode Kruis, 1994.
2. Giblett ER. A critique of the theoretical hazard of inter- vs intra-racial transfusion. *Transfusion* 1961; 1: 233-238.
3. Gezondheidsraad. Advies Preventie van zwangerschapsimmunisatie. Publicatienr. 1992/08. Den Haag: Gezondheidsraad, 1992.
4. Astrup J, Kornstad L. Presence of anti-c in the serum of 42 women giving birth to c-positive babies: serological and clinical findings. *Acta Obstet Gynec Scand* 1977; 56: 185.
5. Bowell PJ, Allen DL, Entwistle C. Blood group antibody screening tests during pregnancy. *Brit J Obstet Gynaec* 1986; 93: 1038-1043.
6. Hardy J, Napier JAF. Red cell antibodies detected in antenatal tests on Rhesus positive women in South and Mid Wales. *Brit J Obstet Gynaec* 1981; 88: 91-100.
7. Wenk RE, Goldstein P, Felix JK. Kell alloimmunization, hemolytic disease of the newborn, and perinatal management. *Obstet Gynec* 1985; 66: 473-476.
8. Bowell PJ, Brown SE, Dike AE, Inskip MJ. The significance of anti-c alloimmunization in pregnancy. *Brit J Obstet Gynaec* 1986; 93: 1044-1048.
9. Dijk BA van. Irregulair bloedgroepantagonisme: een geregeld probleem. Proefschrift Rijksuniversiteit Leiden, 1991.
10. Vaughan JI, Warwick R, Letsky E, Nicolini U, Rodeck CH, Fisk NM. Erythropoietic suppression in fetal anemia because of Kell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 247-252.
11. Caine ME, Mueller-Heubach. Kell sensitization in pregnancy. *Amer J Obstet Gynec* 1986; 154: 85-90.
12. Mayne KM, Bowell PJ, Pratt GA. The significance of anti-Kell sensitization in pregnancy. *Clin Lab Haemat* 1990; 12: 379-385.
13. Kamp IL van. Intra-uteriene bloedtransfusie: resultaten bij het kind. In: *Bloedgroepen-antagonismen in de zwangerschap: recente ontwikkelingen*. Boerhaave cursus, Leiden, 1994: 55-68.
14. Queenan JT, Smith BD, Haber JM, Feffrey J, Gadow HC. Irregular antibodies in the obstetric patient. *Obstet Gynecol* 1969; 34: 767-771.
15. Wilken H. Aktuelle Probleme der Blutgruppen-unverträglichkeit in der Schwangerschaft. *Zent BI Gynaekol* 1988; 110: 1-11.
16. Bowman HS. Perinatal serodiagnosis of blood group sensitization. II: Maternal sensitization other than D(RH_o), with a comparison of the red cell antigens Kell(K1), E(Rh⁺), and c(hr⁺). *Am J Obstet Gynecol* 1968; 101: 5: 623.
17. Kozlowski CL, Lee D, Shwe KH, Love EM. Quantification of anti-c in haemolytic disease of the newborn. *Transfusion Medicine* 1995; 5: 37-42.
18. Contreras M, Hewitt P. Red cell antibodies. *Brit Med J* 1987; 295: 441-442.
19. Pinon F, Cregut R, Brossard Y. Immunisations érythrocytaires chez la femme enceinte. A propos de l'analyse de 761 observations de femmes allo-immunisées qui ont accouché dans la région parisienne en 1978 et en 1979. *Revue Française de Transfusion et Immunohématologie* 1981; XXIV: 483-497.
20. Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M. *Blood transfusion in clinical medicine*, 9th edition, Blackwell Scientific Publications, 1993: 581.
21. Pepperell RJ, Barrie JU, Flegner JR. Significance of red-cell irregular antibodies in the obstetric patient. *Med J Austr Oct* 1977; 1: 453-456.
22. Dornan KJ. Non-"D"Rhesus and irregular antibodies - An approach to management. *Ir Med J* 1982; 75: 79-82.
23. Leggat HM, Gibson JM, Barron SL, Reid MM. Anti-Kell

- in pregnancy. *Brit J Obstet Gynaec* 1991; 98 :162-165.
24. Anonymus. Dangers of anti-Kell in pregnancy. *Lancet* 1991; 337: 1319-1320.
 25. Soulié J-C, Brossard Y. Maladies hémolytiques du nouveau-né par incompatibilités foeto-maternelles érythrocytaires (en dehors de la maladie Rhésus classique). *La Revue de Pédiatrie* 1983; XIX: 59-62.
 26. Fraser ID, Tovey GH. Observations on Rhesus iso-immunisation -past, present and future. In: *Clinics in Haematology, Blood Transfusion and Blood Products*. WB Saunders Company Limited 1976; 149-163.
 27. Habibi B. La Sécurité immunologique des transfusions sanguines: Comment se pose en pratique le problème? *Anesth Anal Réan* 1981; 38: 243-251.
 28. Fluit CMRG, Kunst VAJM, Drenthe-Schenk AM. Incidence of red cell antibodies after multiple blood transfusions. *Transfusion* 1990; 30: 532-535.
 29. Spanos T, Karageorga M, Ladis V, Peristeri J, Hatziliami A, Kattamis C. Red cell alloantibodies in patients with thalassemia. *Vox Sang* 1990; 58: 50-55.
 30. Davies SC, Brozovic M. Transfusion of red cells. In: *ABC of transfusion*. Marcella Contreras Ed. 1990; 9-13.
 31. Overbeeke MAM, Dudok de Wit C. Preventie van de immunisatie tegen erythrocyten-antigenen c, E en K veroorzaakt door bloedtransfusie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1994; 138: 1116-1118.
 32. Tamminga RYJ, Wolf JThM de. Preventie van de immunisatie tegen erythrocytenantigenen c, E en K veroorzaakt door bloedtransfusie (ingezonden brief). *Ned Tijdschr Geneesk* 1994; 138: 1833.
 33. Blumberg N. Beyond ABO and D antigen matching: how far and for whom? *Transfusion* 1990; 30: 482-484.
 34. Modder CP, Rhenen DJ van. Preventie immunisatie door c, E en K. *Ned Tijdschr Klin Chem* 1995; 20: 225.
 35. Castel A, Drejer GF, Verwey RA. Hemolytische ziekte bij een pasgeborene door zeldzame maternale anti-erythrocyten-antistoffen en wisseltransfusie met eerder ingevroren matернаal donorbloed. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993; 52: 2713-2715.
 36. Sewuster L, Dijk B van, Kunst V, Plas G van der, Smit J, Willekens F. Central archive of irregular antibodies. XI International Conference on Computing in Clinical Laboratories 1995; Barcelona, Spain.

Summary

Prevention of immunization by c, E and K: backgrounds and gradual implementation. Castel A, Dijk BA van, Boom FMLG van den, Brand A, Engelfriet CP, Overbeeke MAM and Rhenen DJ van. Ned Tijdschr Klin Chem 1996; 21: 3-7.

Early 1994 the dutch national College for the Blood Transfusion recommended measures for the prevention of alloimmunization by c, E and K in women under 45 years of age and (potential) polytransfused patients. The implementation of these recommendations in hospitals in the Netherlands is now going on, but still far from complete. The typical problems involved in irregular blood group antagonisms are illustrated in some case reports. A survey of the literature is presented in order to further elucidate the background of the proposed measures. Finally the present stage of implementation in the Netherlands is described.

Key-words: anti-c; anti-E; anti-K; alloimmunization; haemolytic disease of the newborn; prevention of immunization; polytransfused patients; bloodtransfusion.