

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/20599> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Rath, Mirjam Eva Aafke

Title: Hematological outcome in neonatal alloimmune hemolytic disease

Issue Date: 2013-03-07



Nederlandse samenvatting

Hemolytische ziekte van de foetus en de pasgeborene (HZFP) is een aandoening waarbij rode bloedcellen van de foetus/pasgeborene worden afgebroken door antistoffen (afweerstoffen) die van de moeder afkomstig zijn.

Op de rode bloedcellen zitten eiwitten (bloedgroepantigenen) die de bloedgroep bepalen. Deze bloedgroepantigenen zijn niet bij alle mensen hetzelfde. Een voorbeeld van een dergelijk bloedgroepantigeen is rhesus-D. Als de rode bloedcellen van een moeder dit bloedgroepantigeen niet bevatten (rhesus-D-negatief) en die van haar foetus wel (rhesus-D-positief), dan kan de moeder antistoffen (rhesus-D-antistoffen) gaan maken tegen de bloedcellen van haar kind. Dit proces, dat zwangerschapsimmunisatie genoemd wordt, kan ontstaan als bloedcellen van de foetus in de bloedbaan van de moeder terecht komen. Dit gebeurt meestal tijdens de bevalling, maar kan ook in de laatste drie maanden van de zwangerschap ontstaan. Als tijdens een zwangerschap of de bevalling rhesus-D-antistoffen zijn gevormd, is het afweersysteem van de moeder geactiveerd. Bij een volgende zwangerschap van een rhesus-D-positief kind reageert het afweersysteem van de moeder snel met het aanmaken van rhesus-D-antistoffen als bloed van de foetus in de bloedbaan van de moeder terecht komt. Deze antistoffen kunnen via de placenta bij de foetus terecht komen en daar voor afbraak van de rode bloedcellen (hemolyse) van de foetus zorgen. Dit kan leiden tot bloedarmoede (anemie) bij de foetus. Soms is de bloedarmoede zo ernstig dat één of meerdere zogenaamde intra-uteriene bloedtransfusies (IUTs) nodig zijn. Deze IUTs worden in de foetus zelf toegediend via de navelstreng of een lever vene.

Ook na de geboorte kan anemie een probleem zijn en daarnaast kan het kind geel gaan zien (icterus) en ziek worden van de ophoping van bilirubine, een afbraakproduct van de rode bloedcellen, in het bloed en in de weefsels. Het teveel aan bilirubine in het bloed (hyperbilirubinemie) moet behandeld worden omdat het schadelijk kan zijn voor de hersenen. Bilirubine wordt in de lever omgezet in een wateroplosbare vorm die via de gal en urine kan worden uitgescheiden. Deze omzetting wordt conjugatie genoemd. Bij ernstige hyperbilirubinemie kan de lever niet al het bilirubine omzetten en kan het ongeconjugeerde bilirubine, dat de bloed-hersen-barrière kan passeren, zich afzetten in het hersenweefsel en tot ernstige hersenschade (kernicterus) met blijvende neurologische verschijnselen en gehoorverlies leiden en zelfs tot overlijden.

De behandeling van hyperbilirubinemie begint met intensieve fotherapie, waarbij het ongeconjugeerde bilirubine onder invloed van licht wordt omgezet in een wateroplosbare vorm. Als het bilirubine in het bloed ondanks de fotherapie verder blijft stijgen, kan een wisseltransfusie noodzakelijk zijn. Bij een wisseltransfusie wordt het bloed van het kind vervangen door donorbloed door steeds kleine hoeveelheden bloed van het kind af te nemen en hier donorbloed voor terug te geven via een katheter in de navel. In totaal wordt

meestal tweemaal het circulerend bloedvolume van de pasgeborene gewisseld (160 ml/kg). Met een wisseltransfusie worden bilirubine en antistoffen verwijderd en wordt eventuele anemie behandeld.

De antistoffen kunnen na de geboorte nog een aantal maanden in het bloed van het kind aanwezig zijn en voor afbraak van rode bloedcellen zorgen. Rode bloedceltransfusies (top-up transfusies) bij kinderen met HZFP kunnen tot ongeveer drie maanden na de geboorte noodzakelijk zijn.

Naast bloedarmoede kunnen de volgende hematologische problemen voorkomen bij HZFP: te laag aantal bloedplaatjes (trombocytopenie) en witte bloedcellen (leukocytopenie), stollingsstoornissen en ijzerstapeling.

In **Hoofdstuk 2** wordt een samenvatting van de literatuur gegeven van de hematologische problemen die bij HZFP kunnen voorkomen. Tevens worden de behandelingsopties van deze problemen besproken.

Deel 1 Wisseltransfusies

In **Hoofdstuk 3** beschreven wij het effect van de verandering in onze richtlijn fotherapie en wisseltransfusies op de bloedtransfusiebehoefte van kinderen met HZFP. In december 2005 zijn naar aanleiding van aanbevelingen van de American Academy of Pediatrics de wisseltransfusie-criteria in ons centrum aangepast. Door deze aanpassing hoefde veel minder vaak een wisseltransfusie uitgevoerd te worden. Voor deze studie hebben wij het aantal wisseltransfusies en top-up transfusies vergeleken tussen een groep (bijna) voldragen pasgeborenen met HZFP die volgens de oude richtlijn werden behandeld (groep 1, n=156) met pasgeborenen met HZFP die volgens de nieuwe richtlijn werden behandeld (groep 2, n=27). Het percentage pasgeborenen bij wie een wisseltransfusie werd uitgevoerd daalde van 66% (103/156) in groep 1 naar 26% (7/27) in groep 2. Het percentage pasgeborenen aan wie een top-up transfusie werd gegeven steeg echter van 68% (105/154) in groep 1 naar 81% (22/27) in groep 2. Het aantal top-up transfusies was significant hoger in groep 2 dan in groep 1. Wij hebben hiermee aangetoond dat de nieuwe richtlijn heeft geleid tot sterke vermindering van het aantal wisseltransfusies, maar ook een toename van het aantal top-up transfusies.

In **Hoofdstuk 4** rapporteerden wij de resultaten van een studie naar de complicaties van wisseltransfusies bij pasgeborenen met HZFP. Een wisseltransfusie is een risicovolle, invasieve procedure waarbij katheters in de bloedbaan (meestal in de navelstrengader) worden gebracht. Bijwerkingen die beschreven zijn omvatten onder andere: infecties,

elektrolytstoornissen, hematologische complicaties en cardiorespiratoire complicaties. Wij hebben bij in totaal 347 pasgeborenen met HZFP gekeken naar het aantal complicaties ten gevolge van wisseltransfusies. Daartoe hebben wij alle complicaties geregistreerd van alle pasgeborenen met HZFP die ten minste één wisseltransfusie hebben ondergaan (ET-groep, n=134) en vergeleken met degenen die geen wisseltransfusie hebben ondergaan (niet-ET-groep, n=213). Vergelijking tussen ET-groep en niet-ET-groep liet zien dat behandeling met wisseltransfusie onafhankelijk geassocieerd is met: klinisch beeld van sepsis (bloedvergiftiging) met positieve bloedkweek (8% in ET-groep versus 1% in niet-ET-groep), leukocytopenie (88% versus 23%), ernstige trombocytopenie (bloedplaatjes $<50 \times 10^9/L$) (63% versus 8%), hypocalciëmie (te laag calciumgehalte in het bloed) (22% versus 1%) en hypernatriëmie (te hoog natriumgehalte in het bloed) (8% versus 0%). Deze complicaties waren allemaal van voorbijgaande aard en neonatale sterfte kwam niet voor in de ET-groep. Uit deze studie kunnen wij dus opmaken dat permanente ziekte en sterfte ten gevolge van wisseltransfusies bij pasgeborenen met HZFP in ervaren handen tot een minimum beperkt kan worden.

Deel 2 Intraveneus immunoglobulinen

Omdat een wisseltransfusie een invasieve, risicovolle procedure is, wordt naar alternatieve behandelingen voor hyperbilirubinemie gezocht. Eén van deze alternatieven is intraveneus immunoglobulinen (IVIg). In de Amerikaanse richtlijn uit 2004 wordt geadviseerd om IVIg toe te dienen aan pasgeborenen met HZFP als foterapie niet voldoende is om de hyperbilirubinemie te behandelen. Deze richtlijn was echter gebaseerd op kleine studies met kwalitatieve beperkingen. De Cochrane review uit 2002 die het effect van IVIg op het aantal wisseltransfusies onderzocht, concludeerde dat meer studies (van hoge kwaliteit) noodzakelijk waren om een uitspraak over het effect van IVIg te kunnen doen.

In **Hoofdstuk 5** hebben wij in het Leids Universitair Medisch Centrum met een gerandomiseerde dubbelblinde placebo-gecontroleerde studie (LIVIN-studie) onderzocht of het vlak na de geboorte geven van IVIg (0.75 g/kg) het aantal wisseltransfusies kan verminderen bij pasgeborenen met HZFP door rhesus-D- of rhesus-c-antistoffen. In totaal kregen 41 pasgeborenen IVIg en 39 pasgeborenen een placebo (glucose 5% oplossing via het infuus). Het percentage pasgeborenen dat ten minste één wisseltransfusie nodig had, was niet verschillend tussen de IVIg-groep en placebogroep (17% versus 15% respectievelijk). Ook de duur van de foterapie (4.7 versus 5.1 dagen), de gemiddelde maximale bilirubine waarde tijdens opname (14.8 versus 14.1 mg/dL) en het percentage pasgeborenen dat ten minste één top-up transfusie in de eerste drie maanden na de

geboorte nodig had (83% versus 87%) was niet verschillend tussen beide groepen. Deze bevindingen ondersteunen het standaard gebruik van IVIg bij het falen van fototherapie niet.

In **Hoofdstuk 6** beschreven wij de resultaten van de update van de Cochrane review uit 2002 die het effect van IVIg op het aantal en de noodzaak voor wisseltransfusies onderzocht bij pasgeborenen met HZFP. Voor dit onderzoek (meta-analyse) hebben we de resultaten van veertien (quasi-) gerandomiseerde studies met een controlegroep samengevoegd om een betrouwbaardere uitspraak te kunnen doen over het effect van IVIg. Slechts twee van de veertien studies (waaronder de LIVIN-studie) waren van hoge kwaliteit. Meta-analyse van alle veertien onderzoeken, met in totaal 942 kinderen, toonde een vermindering in het aantal en de noodzaak voor wisseltransfusies bij pasgeborenen die met IVIg en fototherapie behandeld werden vergeleken met pasgeborenen die met alleen fototherapie (en eventuele placebo) werden behandeld. Echter, analyse van de twee studies van hoge kwaliteit toonde geen vermindering van het aantal en de noodzaak voor wisseltransfusies wanneer IVIg werd gecombineerd met intensieve fototherapie. In acht studies werd het effect van IVIg op de top-up transfusiebehoefte voor late bloedarmoede onderzocht. Meta-analyse van deze studies toonde geen verschil in het aantal en de noodzaak voor top-up transfusies tussen pasgeborenen die met en zonder IVIg werden behandeld. Op basis van het bewijs van de twee studies van hoge kwaliteit kan geconcludeerd worden dat IVIg niet effectief is in het voorkomen van wisseltransfusies of top-up transfusies en moet routinematig gebruik van IVIg bij pasgeborenen met HZFP worden afgeraden. Aangezien er wel aanwijzingen zijn (in laboratoriumstudies) dat IVIg hemolyse vermindert, zijn toekomstige hoge kwaliteit studies nodig om te bepalen of IVIg een beperkte rol heeft bij een selecte groep pasgeborenen met HZFP, bijvoorbeeld wanneer een wisseltransfusie niet tijdig of zonder hoog risico op complicaties kan worden uitgevoerd.

Deel 3 Alloimmunisaties anders dan rhesus-D

Anti-Kell en anti-c zijn na anti-D de belangrijkste antistoffen die ernstige HZFP veroorzaken waarvoor IUT vaak noodzakelijk is. Anti-Kell is, na anti-D, ook de meest voorkomende antistof die HZFP in Nederland veroorzaakt. Kell HZFP heeft waarschijnlijk een andere pathogenese (ontstaanswijze van ziekte) dan rhesus-D HZFP. Kell HZFP lijkt meer een probleem van de aanmaak van rode bloedcellen dan van afbraak (hemolyse) van rode bloedcellen. Net zoals bij rhesus-D HZFP kunnen bij pasgeborenen met Kell HZFP bloedtransfusies noodzakelijk zijn tot enkele maanden na de geboorte.

In **Hoofdstuk 7** hebben we bekeken of de incidentie en ernst van anemie verschilt tussen pasgeborenen met rhesus-D en Kell HZFP. Wij vonden dat pasgeborenen met Kell HZFP minder fofotherapie (2.4 versus 4.1 dagen) en wisseltransfusies (6% versus 62%) nodig hadden dan pasgeborenen met rhesus-D HZFP. De noodzaak van en het aantal top-up transfusies en het aantal dagen na de geboorte tot de eerste top-up transfusie waren niet significant verschillend tussen beide groepen. Onze resultaten laten zien dat kinderen met Kell HDFN een ander beleid vlak na de geboorte vereisen (minder fofotherapie en minder wisseltransfusies), maar hetzelfde follow-up beleid als kinderen met rhesus-D HZFP.

In **Hoofdstuk 8** hebben we in een vergelijkbare studie als Hoofdstuk 7 de uitkomsten vergeleken tussen kinderen met rhesus-c HZFP en rhesus-D HZFP. We vonden dat kinderen met rhesus-c HZFP gemiddeld eerder en vaker een IUT nodig hadden dan kinderen met rhesus-D HZFP (61% versus 41%). Het beloop na de geboorte was niet significant verschillend tussen de kinderen met rhesus-c en rhesus-D HZFP in termen van duur van fofotherapie (gemiddeld 4.8 en 4.5 dagen), noodzaak voor een wisseltransfusie (50% versus 46%) en de noodzaak van top-up transfusies (62% versus 78%). Daarom is ook voor rhesus-c HZFP hetzelfde follow-up beleid als rhesus-D HZFP gerechtvaardigd. In deze studie hebben we ook onderzocht of de antistoftiter bij de geboorte gecorreleerd is met de transfusiebehoeften na de geboorte. We vonden een positieve correlatie tussen anti-D-titer bij de geboorte en de noodzaak van en het aantal top-up transfusies. Daarnaast vonden we een positieve correlatie tussen anti-c-titer bij de geboorte en de noodzaak voor wisseltransfusie.

Deel 4 Geassocieerde hematologische problemen

In **Hoofdstuk 9** hebben we gekeken naar de incidentie en ernst van trombocytopenie bij de geboorte en de risicofactoren voor het krijgen hiervan onderzocht bij pasgeborenen met HZFP. Wij vonden dat 26% (94/362) trombocytopenie (bloedplaatjesgehalte $<150 \times 10^9/L$) en 6% (20/362) ernstige trombocytopenie (bloedplaatjesgehalte $<50 \times 10^9/L$) bij de geboorte had. Eén pasgeborene met trombocytopenie had klinische symptomen van een bloeding (intraventriculaire bloeding graad 2) bij de geboorte. Zeer waarschijnlijk hebben de prematuriteit (te vroeg geboren zijn) van deze pasgeborene en hydrops (vochtophopping in organen/huid bij ernstige HZFP) ook meegespeeld in het ontwikkelen van de bloeding in de hersenen. We hebben drie risicofactoren voor het ontstaan van trombocytopenie bij de geboorte bij kinderen met HZFP gevonden: behandeling met IUT, dysmaturiteit (te laag geboortegewicht voor de zwangerschapsduur) en prematuriteit.

In **Hoofdstuk 10** hebben we de incidentie, potentiële risicofactoren, het behandelbeleid en de uitkomsten van cholestase (verstoring van de galafvoer) bij pasgeborenen met HZFP bekeken. Cholestase is een ziekte van de lever waarbij het geconjugeerde bilirubine in het bloed te hoog is. De oorzaak van cholestase bij HZFP is niet precies bekend, maar lijkt samen te hangen met ijzerstapeling in de lever ten gevolge van (intra-uteriene) rode bloedceltransfusies. Cholestase kwam voor bij 13% (41/313) en was onafhankelijk geassocieerd met IUT behandeling en rhesus-D type immunisatie. Echter, 88% van de pasgeborenen met cholestase had zowel rhesus-D type immunisatie en werd behandeld met IUT, wat een betrouwbaar onderscheid tussen beide risicofactoren niet mogelijk maakt. Uitgebreide tests om andere oorzaken van cholestase uit te sluiten waren allen negatief (oorzaak niet aangetoond). Echter, ze werden niet bij alle pasgeborenen met cholestase uitgevoerd. In bijna de helft van de patiënten met cholestase herstelde dit spontaan binnen 1 week tot 3 maanden na de geboorte. In de andere helft van de patiënten werden bilirubine en leverenzymen in het bloed niet gecontroleerd tot zij normale waarden hadden bereikt. Eén patiënt met cholestase en ernstige ijzerstapeling werd behandeld met ontijzerings therapie. Grotere vervolgstudies zijn nodig om het beloop en de oorzaak van cholestase bij kinderen met HZFP vast te stellen.

In **Hoofdstuk 11** hebben wij het beloop van de ijzerstatus in de eerste drie levensmaanden in het bloed bij kinderen met HZFP bestudeerd. We vonden ijzerstapeling (gedefinieerd als te hoog ferritine gehalte in het bloed voor de leeftijd) bij 70% (23/33) van de pasgeborenen bij de geboorte, bij 50% (10/20) op de leeftijd van één maand, bij 42% (5/12) op de leeftijd van twee maanden en bij 18% (2/11) op de leeftijd van drie maanden. Ijzerdeficiëntie kwam niet voor in ons cohort, behalve bij één vldragen pasgeborene op de leeftijd van drie maanden op basis van het voor dit onderzoek bepaald criterium voor ijzerdeficiëntie (ferritine gehalte bloed <40 ug/L). Of dit kind, dat één IUT en geen postnatale transfusies heeft gehad, baat zou hebben gehad bij ijzersuppletie is niet duidelijk. In ons cohort kregen geen van de kinderen ijzersuppletie. Wij raden aan de ijzerstatus te meten voor het starten van ijzersuppletie bij kinderen met HZFP, omdat zowel ijzergebrek als ijzerstapeling nadelige effecten kunnen hebben. Om de lange termijn uitkomsten van ijzerstapeling en ijzerdeficiëntie bij kinderen met HZFP in kaart te brengen, is meer onderzoek nodig.

Conclusie

Dit proefschrift richt zich op een aantal aspecten van de hematologische uitkomst van zuigelingen met HZFP als gevolg van zwangerschapsimmunisatie, inclusief de ontstaanswijze en het behandelbeleid van de ziekte. De aanwezigheid van trombocytopenie en

leukocytopenie ondersteunen het mechanisme van onderdrukking van de aanmaak van bloedplaatjes en witte bloedcellen door een verhoogde aanmaak van rode bloedcellen. Naast de problemen veroorzaakt door een tekort aan bloedplaatjes en witte en rode bloedcellen, draagt de overmaat van bilirubine en ijzer (metaboliëten van rode bloedcellen) ook bij aan de morbiditeit van de ziekte. Op basis van onze systematische review kunnen we ook concluderen dat er onvoldoende bewijs is voor het gebruik van IVIg bij deze ziekte. Ongeacht de controverse over het gebruik van IVIg, blijkt uit ons onderzoek dat intensieve follow-up is aangewezen in zowel rhesus-D als niet-rhesus-D HZFP en bewustwording over de daarmee gepaard gaande morbiditeit van groot belang is.

