



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Neonatal management and outcome in red cell alloimmunization

Smits-Wintjens, V.E.H.J.

Citation

Smits-Wintjens, V. E. H. J. (2012, February 15). *Neonatal management and outcome in red cell alloimmunization*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/18485>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/18485>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

13

Samenvatting



Tijdens de zwangerschap kan zogenaamde zwangerschapsimmunisatie ontstaan. Hierbij maakt de moeder antistoffen tegen een stof (bloedgroepantigeen) die niet op haar eigen rode bloedcellen (erythrocyten) aanwezig is, maar wel op die van de foetus. Als deze antistoffen van de moeder (zogenaamde immunoglobulinen type IgG) de placenta kunnen passeren en in de bloedsomloop van de foetus komen, kunnen ze het bloed van de foetus afbreken waardoor deze bloedarmoede (anemie) krijgt. De afbraak van erythrocyten wordt hemolyse genoemd en het ziektebeeld heet derhalve hemolytische ziekte van de foetus en pasgeborene (HZFP). Het sterkste bloedgroepantigeen is het Rhesus D-antigeen en om die reden wordt HZFP ook wel Rhesus (hemolytische) ziekte genoemd.

HZFP kan bij de foetus en de pasgeborene (neonaat) leiden tot ernstige bloedarmoede door sterk verhoogde bloedafbraak. Bij de afbraak van rode bloedcellen komt bilirubine vrij in de bloedbaan, een stof die een gele verkleuring van de huid geeft. Ongebonden (onconjugueerd) bilirubine kan bij pasgeborenen de bloed-hersen-barrière passeren, zich afzetten in het hersenweefsel en tot ernstige hersenschade leiden. Dit beeld wordt kernicterus genoemd. Het kind kan blijvende neurologische verschijnselen en gehoorverlies hieraan overhouden of zelfs hierdoor overlijden. Als HZFP adequaat behandeld wordt, kan hersenschade voorkomen worden. Na de geboorte bestaat de traditionele behandeling van HZFP uit intensieve fotherapie (lichttherapie) en wisseltransfusie. Bij fotherapie wordt het ongeconjugeerde bilirubine onder invloed van licht omgezet in een wateroplosbare stof die het lichaam kan verlaten. Fotherapie bij HZFP dient direct na de geboorte gestart te worden, omdat het bilirubinegehalte snel kan stijgen. Dit houdt in dat een zo groot mogelijk huidoppervlak door fotherapielampen beschenen moet worden: het kind ligt zonder kleding en luier op een bilblanket (lichtmatje) en wordt beschenen door maximaal 4 spots. Als ondanks intensieve fotherapie het bilirubinegehalte verder doorstijgt, wordt een wisseltransfusie verricht. Met een wisseltransfusie wordt het bloed van het kind in kleine porties gewisseld voor bloed van een donor. Meestal wordt gewisseld met een volume bloed dat tweemaal zo groot is als het circulerend bloedvolume van de baby. Dit gebeurt via een katheter die aangelegd wordt in de navelstrengader. Met behulp van een wisseltransfusie worden het bilirubine en de hemolytische antistoffen verwijderd en kan tevens een eventuele bloedarmoede gecorrigeerd worden.

In dit proefschrift worden verschillende studies over HZFP gepresenteerd, waaronder studies over verschillende (andere) behandelingsmogelijkheden, bijkomende complicaties en comorbiditeit en korte en lange termijn uitkomsten van kinderen met HZFP.

Hoofdstuk 2 bevat een samenvatting van de literatuur en een overzicht van de behandeling van neonatale en pediatrische complicaties die geassocieerd zijn met HZFP. Ook worden de verschillende behandelingsopties besproken en de resultaten van studies over korte en lange termijn uitkomst.

In **Hoofdstuk 3** presenteren we de resultaten van een gerandomiseerde, dubbel-blinde, placebo-gecontroleerde studie die we uitgevoerd hebben op de afdeling neonatologie van het LUMC naar het effect van het preventief geven van intraveneus immunoglobuline (IVIg) direct na de geboorte. Het doel van deze studie (LIVIN studie) was om te onderzoeken of het gebruik van IVIg de behoefte aan wisseltransfusies zou doen afnemen bij pasgeborenen met HZFP. Een wisseltransfusie is een invasieve, risicovolle procedure met een aanzienlijke kans op complicaties. Complicaties die kunnen optreden zijn met name gerelateerd aan problemen die kunnen ontstaan met een katheter in de navelstrengader, zoals infecties, stolsels en bloedingen. Om wisseltransfusies te voorkomen, wordt in internationale richtlijnen geadviseerd om IVIg te gebruiken bij pasgeborenen met HZFP als fotherapie faalt. Aanbevelingen voor het routinematig gebruik van IVIg zijn echter controversieel vanwege het kleine aantal studies dat bekend is over dit onderwerp en de methodologische beperkingen van deze studies. In de LIVIN studie vonden we geen verschil in het percentage wisseltransfusies tussen de IVIg- en de placebogroep (17% versus 15%), noch in de duur van de fotherapie (4,7 versus 5,1 dagen), maximum bilirubine (14,8 versus 14,1 mg/dL) en het percentage pasgeborenen dat een zogenaamde top-up transfusie met rode bloedcellen in de eerste drie maanden na de geboorte nodig had (83% versus 87%). Bovenstaande resultaten bieden daarom geen ondersteuning voor het gebruik van IVIg bij neonaten met Rhesus hemolytische ziekte. Met het oog op het ontbreken van positieve effecten, moet het gebruik van IVIg voor deze indicatie dan ook worden ontmoedigd.

In **Hoofdstuk 4** rapporteren we een à terme pasgeborene met Rhesus hemolytische ziekte die werd behandeld met een wisseltransfusie via een katheter in de navelstrengader. Dit kind ontwikkelde hersenabcessen als gevolg van een *Bacillus cereus* sepsis. Deze ernstige complicatie is niet eerder beschreven. We bespreken mogelijke oorzaken voor deze infectie, het mogelijke verband met de wisseltransfusie en suggesties voor preventie.

In **Hoofdstuk 5** bespreken we de resultaten van een studie over complicaties gerelateerd aan wisseltransfusies. Zoals eerder vermeld, is een wisseltransfusie een risicovolle, invasieve procedure waarbij gebruik gemaakt wordt van centrale lijnen in de bloedbaan (bijvoorbeeld in een navelstrengader). Eerder gerapporteerde bijwerkingen van wisseltransfusies omvatten hoofdzakelijk katheter-gerelateerde complicaties, metabole stoornissen (van elektrolyten), hematologische complicaties en cardio-respiratoire problemen. Om te

onderzoeken wat het ziekte- en sterftepercentage ten gevolge van wisseltransfusies was op onze afdeling, hebben we een grote serie pasgeborenen met Rhesus hemolytische ziekte bestudeerd, die opgenomen waren geweest op onze afdeling. We registreerden het aantal complicaties tijdens opname in de groep van pasgeborenen behandeld met en zonder wisseltransfusie. Van totaal 347 kinderen met HZFP die geanalyseerd werden, werd 39% behandeld met ten minste één wisseltransfusie tijdens opname (ET-groep) en in 61% werd geen wisseltransfusie gegeven (niet-ET-groep). Vergelijking tussen de ET-groep en niet-ET-groep toonde aan dat behandeling met wisseltransfusie onafhankelijk geassocieerd was met: bewezen sepsis (respectievelijk 8% versus 1%), leukopenie (te kort aan witte bloedcellen) (88% versus 23%), ernstige trombocytopenie (te kort aan bloedplaatjes) (trombocytenaantal $< 50 \times 10^9/L$) (63% versus 8%), hypocalciëmie (te laag calciumgehalte in het bloed) (22% versus 1%) en hypernatriëmie (te hoog natriumgehalte in het bloed) (8% versus 0%). Dit waren allemaal voorbijgaande problemen. Neonatale sterfte kwam niet voor in de groep die behandeld werd met wisseltransfusie. Concluderend kunnen we stellen dat in ervaren handen ernstige blijvende morbiditeit en mortaliteit ten gevolge van wisseltransfusie-procedures tot een minimum kan worden beperkt.

Hoofdstuk 6 bespreekt het probleem van cholestase, een regelmatig waargenomen complicatie van Rhesus hemolytische ziekte. Cholestase is een leverziekte waarbij er een te hoge concentratie geconjugeerd (gebonden) bilirubine in de bloedbaan is. Etiologie van cholestatische leverziekte bij neonaten met HZFP wordt in verband gebracht met ijzerstapeling als gevolg van rode bloedceltransfusies aan de foetus in de baarmoeder (intra-uteriene transfusies, IUT). Gegevens over de incidentie en de ernst van cholestase bij pasgeborenen met HZFP zijn schaars en er is weinig bekend over pathogenese, risicofactoren, neonatale behandeling en uitkomst. We bestudeerden retrospectief een grote groep van 313 kinderen met Rhesus hemolytische ziekte die behandeld waren met of zonder IUT en na de geboorte opgenomen op onze afdeling. We zagen dat cholestase voorkwam bij 13% van de pasgeborenen en dat het onafhankelijk geassocieerd was met behandeling met IUT en met het hebben van Rhesus D-type alloimmunisatie. Hoewel de cholestase meestal mild en van voorbijgaande aard was, waren er enkele pasgeborenen met een ernstige cholestatische leverziekte met langdurig beloop, waarbij intensieve behandeling en in één geval ontijzeringstherapie nodig was. We concluderen daarom dat grotere follow-up studies zijn nodig om het exacte beloop en de etiologie van cholestase vast te stellen bij kinderen met HZFP.

In **Hoofdstuk 7** beschrijven we een andere veel voorkomende complicatie van HZFP, namelijk trombocytopenie bij de geboorte. Beperkte studies hebben aangetoond dat foetussen met Rhesus hemolytische ziekte een verhoogd risico hebben op trombocytopenie. Echter, de incidentie, ernst en risicofactoren van trombocytopenie bij de geboorte

zijn onduidelijk. Daarom hebben we retrospectief 362 neonaten met HZFP onderzocht, die opgenomen waren geweest op onze afdeling. We hebben bloedplaatjes gemeten bij de geboorte en de incidentie van trombocytopenie ($< 150 \times 10^9/L$), ernstige trombocytopenie ($< 50 \times 10^9/L$) en risicofactoren voor trombocytopenie geëvalueerd. Wij zagen dat trombocytopenie voorkwam in 26% van de pasgeborenen met HZFP bij de geboorte. Ernstige trombocytopenie werd gevonden in 6% van de pasgeborenen. Slechts één pasgeborene met trombocytopenie had klinische symptomen van een hersenbloeding bij de geboorte (intraventriculaire bloeding graad 2). Hoewel deze neonat trombocytopenie had bij de geboorte, hebben zeer waarschijnlijk ook andere factoren, zoals prematuriteit en hydrops bijgedragen aan het krijgen van een bloedingscomplicatie. We vonden dat drie risicofactoren onafhankelijk van elkaar geassocieerd waren met trombocytopenie bij de geboorte, namelijk behandeling met IUT, dysmaturiteit (te klein voor de zwangerschapsduur) en prematuriteit (lagere zwangerschapsduur bij de geboorte).

In **Hoofdstuk 8** bestudeerden we het effect van een restrictieve richtlijn voor het geven van wisseltransfusies op het aantal top-up transfusies (rode bloedceltransfusies) bij neonaten met HZFP in de eerste drie maanden na de geboorte. In december 2005 veranderden we ons wisseltransfusie-beleid (volgens de aanbevelingen van de American Academy of Pediatrics) van het gebruik van liberale wisseltransfusie-criteria naar meer restrictieve wisseltransfusie-criteria. In deze studie hebben we 183 (bijna) à terme neonaten met HZFP geïnccludeerd, allen opgenomen op onze afdeling. We registreerden het aantal wisseltransfusies en het aantal top-up transfusies in de groep van pasgeborenen vóór (groep I, $n = 156$) en na (groep II, $n = 27$) de wijziging van de richtlijn. Het percentage van pasgeborenen bij wie een wisseltransfusie werd gegeven, daalde aanzienlijk van 66% in groep I naar 26% in groep II. Het percentage dat een top-up transfusie kreeg, was gestegen van 68% in groep I tot 81% in groep II. We concludeerden dat meer restrictieve wisseltransfusie-criteria bij neonaten met HZFP leiden tot een vermindering van het aantal wisseltransfusies, maar een toename van het aantal top-up transfusies.

Het doel van de studie beschreven in **Hoofdstuk 9** was om neonatale uitkomsten en hematologische complicaties te evalueren in een grote serie van neonaten met Kell hemolytische ziekte vergeleken met neonaten met Rhesus D hemolytische ziekte. Kell alloïmmunisatie speelt na Rhesus D de belangrijkste rol in het ontstaan van door antistof veroorzaakte foetale bloedarmoede. Het mechanisme van het ontstaan van foetale bloedarmoede bij Kell hemolytische ziekte is anders dan bij Rhesus D hemolytische ziekte. Bij Kell hemolytische ziekte ligt de nadruk niet zozeer op de afbraak (hemolyse) van de rode bloed cellen maar op de aanmaak van nieuwe rode bloed cellen. De aanmaak is namelijk sterk onderdrukt en kan leiden tot ernstige foetale bloedarmoede. Daardoor is de neonatale behandeling van pasgeborenen met

Kell hemolytische ziekte anders dan bij Rhesus D hemolytische ziekte. Doordat de hemolyse minder ernstig verloopt, hebben neonaten met Kell hemolytische ziekte ook minder last van hyperbilirubinemie. Wel hebben ze, net als bij Rhesus D hemolytische ziekte, last van bloedarmoede en moeten regelmatig met een top-up transfusie behandeld worden. In deze studie hebben we 191 pasgeborenen geïncludeerd en we zagen dat neonaten met Kell-antistoffen minder foterapie nodig hadden (2,4 versus 4,1 dagen) en minder wisseltransfusies (6% versus 62%) vergeleken met neonaten met Rhesus D hemolytische ziekte. Echter, de behoefte aan top-up transfusies was vergelijkbaar in beide groepen (62% versus 72%).

De lange termijn neurologische uitkomsten bij kinderen met HZFP, die behandeld zijn met IUT, worden gepresenteerd in **Hoofdstuk 10**. De behandeling met IUT is tegenwoordig één van de meest succesvolle procedures in de foetale therapie, met een perinatale overleving van meer dan 95% in ervaren centra. Echter, één van de zorgen omtrent het succesvolle gebruik van foetale therapie is dat een daling van de perinatale sterfte kan leiden tot een toename van kinderen met lange termijn handicaps en/of ontwikkelingsachterstand. Slechts een paar studies met kleine aantallen patiënten hebben in het verleden gekeken naar lange termijn neurologische uitkomsten na IUT. Daarom is de LOTUS studie opgezet. Het doel van deze studie was om de incidentie en risicofactoren van afwijkende psychomotorische ontwikkeling na behandeling met IUT te bepalen. Psychomotorische uitkomst bij kinderen van tenminste 2 jaar oud werd beoordeeld met behulp van gestandaardiseerde tests, waaronder de 'Bayley Scales of Infant Development', de 'Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence' en de 'Wechsler Intelligence Scale for Children', afhankelijk van de leeftijd van het kind. Primaire uitkomstmaat was de incidentie van afwijkende psychomotorische ontwikkeling, gedefinieerd als tenminste één van de volgende: spasticiteit, ernstige vertraging in de ontwikkeling en bilaterale doofheid en/of blindheid. In totaal werden 291 kinderen onderzocht met een mediane leeftijd van 8,2 jaar, variërend van 2 tot 17 jaar. Spasticiteit kwam in 2,1% van de kinderen voor, ernstige ontwikkelingsachterstand in 3,1% en bilaterale doofheid in 1,0%. De totale incidentie van ernstige afwijkende neurologische ontwikkeling was 4,8%. We vonden ook dat ernstige hydrops onafhankelijk geassocieerd was met afwijkende psychomotorische ontwikkeling. We concludeerden dat preventie van foetale hydrops door tijdige detectie, verwijzing en behandeling, de lange termijn uitkomst nog verder kan verbeteren.

Concluderend kunnen we stellen dat perinatale morbiditeit en mortaliteit van rode bloedcel alloïmmunisatie sterk is afgenomen de laatste 50 jaren als gevolg van een significante vooruitgang in pre- en postnatale zorg en behandeling. Echter, een aantal vragen omtrent de behandeling en complicaties van HZFP blijft nog onbeantwoord en dit vormt de basis voor het doen van toekomstig onderzoek.

