



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Intrauterine blood transfusion : indications, risks, quality control and long-term outcome

Lindenburg, I.T.M.

Citation

Lindenburg, I. T. M. (2015, September 10). *Intrauterine blood transfusion : indications, risks, quality control and long-term outcome*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/35176>

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/1887/35176>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/35176> holds various files of this Leiden University dissertation

Author: Lindenburg, Irene

Title: Intrauterine blood transfusion : indications, risks, quality control and long-term outcome

Issue Date: 2015-09-10

Chapter 10. Nederlandse samenvatting

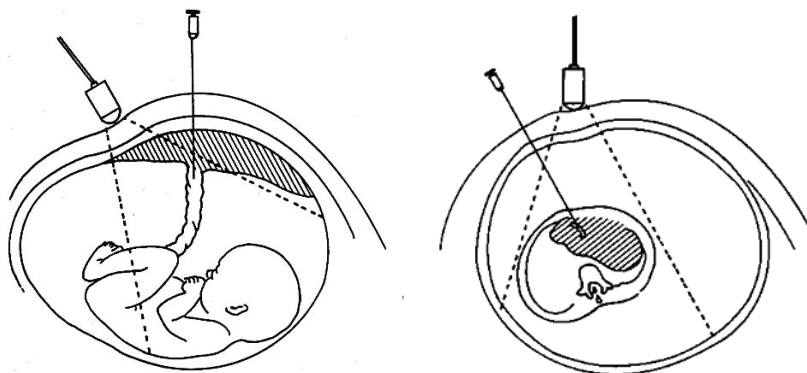
Foetale bloedarmoede (anemie) is een ernstige complicatie in de zwangerschap en is gerelateerd aan perinatale mortaliteit en morbiditeit. Foetale anemie kan verschillende oorzaken hebben, waarvan hemolytische ziekte door maternale alloimmunisatie tegen rode bloedcelantigenen de meest voorkomende is. Andere oorzaken van foetale anemie zijn een infectie met humaan parvovirus B19, chronische foetomaternale transfusie, het tweeling-transfusie-syndroom, afwijkingen van de foetale rode bloedcel of foetale/placentaire tumoren.

Bij alloimmunisatie tijdens de zwangerschap maakt de moeder afweerstoffen (antistoffen of immunoglobulinen) tegen een bloedgroepeiwit (bloedgroepantigeen), dat niet op haar eigen rode bloedcellen (erythrocyten) aanwezig is (bijvoorbeeld Rhesus D, Kell of Rhesus c). Deze antistoffen kunnen de placenta passeren, in de bloedsomloop van de foetus terecht komen en aldaar foetale erythrocyten afbreken (hemolyse). Dit kan leiden tot foetale 'hemolytische' of 'alloimmun' anemie. In het geval van chronische anemie kan de foetus ernstig ziek worden, waarbij er vochtophopingen in de huid, sereuze lichaamsholten en placenta ontstaan (hydrops).

Parvovirus B19 is een zeer klein enkelstrengs DNA-virus en is een krachtige remmer van de rode bloedcel productie. Het mechanisme van deze remming is mogelijk gebaseerd op een direct toxisch effect van het virus op de jonge erythrocyten in het beenmerg of in de foetale lever. Receptoren voor het virus zijn vooral te vinden op de voorlopercellen van erythrocyten, maar ook op endotheelcellen, de placenta en het foetale hartspier weefsel. Een infectie in de zwangerschap kan zo in zeldzame gevallen ook leiden tot ernstige foetale anemie en hydrops.

De gouden standaard voor de behandeling van foetale anemie is een bloedtransfusie aan de foetus: de intra-uteriene bloedtransfusie (IUT). De huidige techniek van deze invasieve echogeleide ingreep werd begin jaren 80 geïntroduceerd, en wordt sindsdien wereldwijd toegepast.

Figuur 1 en 2. Illustraties van een echogeleide intra-uteriene bloedtransfusie in de placentaire insertie van de navelstreng (links) en in de vena umbilicalis van de foetale lever (rechts).



Mede dankzij deze toonaangevende ontwikkeling binnen de foetale therapie is het overlevingspercentage na een IUT als behandeling voor foetale alloïmuun anemie meer dan 90%, wat de veiligheid en effectiviteit van de ingreep weergeeft. De overleving na IUT als behandeling voor foetale anemie als gevolg van een infectie met parvovirus B19 is lager, variërend van 67-85%.

In dit proefschrift worden verschillende studies gepresenteerd over de IUT als behandeling voor foetale anemie, waaronder studies aangaande; de indicaties en geassocieerde complicaties van een IUT, de leercurve van een IUT en de lange termijn uitkomsten van de kinderen die behandeld zijn met IUT. Alle studies werden verricht op de afdelingen Verloskunde (sectie Foetale Geneeskunde) en Neonatologie van het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC), dat sedert 50 jaar het landelijk referentiecentrum is voor foetale therapie. De intravasculaire IUT werd hier in 1987 geïmplementeerd en werd tijdens de studieperiode zo'n 70-90 keer per jaar uitgevoerd.

Hoofdstuk 2 bevat een overzicht van de literatuur betreffende de huidige indicaties en risico's van de IUT. Daarnaast worden reeds bekende maatregelen, die de uitkomst na IUT verbeteren samengevat, zoals het gebruik van medicatie voor tijdelijke foetale verlamming (paralyse), het vermijden van een punctie in de navelstrengslagader, en het voorkomen van foetale hydrops door tijdige behandeling van foetale anemie.

De opvatting bestaat dat een IUT in het vroege 2^o trimester van de zwangerschap geassocieerd is met meer perinatale sterfte (sterfte voor en kort na de geboorte), doordat het aanprikken van de kleine bloedvaten gecompliceerd kan zijn. De aanwezigheid van hydrops

heeft ook een relatie met perinatale sterfte. In **hoofdstuk 3** worden factoren die van invloed zijn op de overleving na behandeling met intra-uteriene transfusies voor alloïmuun anemie geëvalueerd. In een retrospectieve studie werden de perinatale uitkomsten vergeleken na een IUT uitgevoerd vóór (Groep 1) en na (Groep 2) 20 weken zwangerschapsduur als behandeling van foetale alloïmuun anemie, en daarnaast werden factoren bepaald die van invloed zijn op de perinatale uitkomst in beide groepen. Tevens werd de overleving van Groep 1 en 2 in twee opeenvolgende tijdvakken beschreven. De resultaten van deze studie zijn gebaseerd op in totaal 1422 transfusies die aan 491 foetussen gegeven zijn. Perinatale sterfte was hoger in Groep 1 in vergelijking met Groep 2 (24% versus 8%). Voornamelijk de niet-procedure-gerelateerde sterfte was hoger bij foetussen die voor 20 weken behandeld werden in vergelijking met die welke pas later in de zwangerschap werden behandeld. In een multivariate analyse, waarin de afzonderlijke risicofactoren werden gewogen (Kell immunisatie, zwangerschapsduur bij IUT en foetale hydrops), was alleen foetale hydrops onafhankelijk geassocieerd met perinatale sterfte. Er was geen effect van de zwangerschapsduur bij IUT op het optreden van perinatale sterfte bij foetussen met hydrops. Een positief effect van de zwangerschapsduur op perinatale sterfte werd wel gevonden bij foetussen zonder hydrops én in de totale groep. Er werd een stijging gezien in totale overleving van 84% in de periode 1987-1998 naar 98% in de periode 1999-2009, er was echter geen toename in overleving in Groep 1 (IUT vóór 20 weken zwangerschap). De conclusie van dit hoofdstuk is dat de overleving na een IUT vóór 20 weken zwangerschap significant lager is in vergelijking met behandeling later in de zwangerschap. De behandeling van foetale anemie vroeg in de zwangerschap vormt tot de dag van vandaag nog steeds een grote uitdaging. Daarnaast heeft foetale hydrops de grootste en onafhankelijke, negatieve invloed op de overleving na een IUT. Het is dus van groot belang om foetale hydrops te voorkomen door tijdige behandeling van foetale anemie, om daarmee de kans op overleving zo groot mogelijk te maken.

Het doel van de studie beschreven in **hoofdstuk 4**, was het toepassen van een nieuwe methode om een leercurve voor de intra-uteriene bloedtransfusie te onderzoeken. De CUMulative SUM (CUSUM) analyse werd oorspronkelijk gebruikt voor kwaliteitscontrole van industriële producten, zoals de productie van munitie. Daarna in toenemende mate voor kwaliteitscontrole, evenals voor het ontwikkelen van een leercurve in de geneeskunde. Het betreft een statistische methode voor het monitoren van fouten bij opeenvolgende procedures. In deze studie werd de CUSUM methode gebruikt om de prestaties van operateurs te monitoren en weer te geven. Hiervoor werden alle transfusies die in ons centrum van 1987-2009 werden verricht, retrospectief geclassificeerd als geslaagd of mislukt. Individuele leercurves werden met behulp van de CUSUM methode ontwikkeld en

grafisch weergegeven voor de 4 operators, die samen bijna 1200 transfusies verrichtten. Wat voornamelijk opviel, is dat de leercurve van een operator die een IUT leert in een ervaren team korter is dan de leercurve van een pionierende operator. Dit toont aan dat centralisatie voor een optimaal kwalitatief klimaat kan zorgen ten behoeve van het veilig leren van een intra-uteriene bloedtransfusie.

Hoofdstuk 5 richt zich op het protocol van de LOTUS studie (LOng Term follow-up after intraUterine transfusionS). Alle kinderen die behandeld zijn met IUT voor alloïmuun anemie in de periode 1988-2008 in het Leids Universitair Medisch Centrum werden gevraagd te participeren. De cognitieve, neurologische en psychische ontwikkeling van alle kinderen werd bepaald door middel van gestandaardiseerde testen. Primaire uitkomstmaten waren de aanwezigheid van een 'neurodevelopmental impairment' (NDI), een samengestelde uitkomst gedefinieerd als de aanwezigheid van een of meer van de volgende afwijkingen: cerebrale parese, blindheid, doofheid of een ernstige ontwikkelingsachterstand (een score van <2 standaard deviaties van de psychomotore test).

In **hoofdstuk 6** wordt de incidentie van NDI gerapporteerd van kinderen uit de LOTUS studie, die behandeld zijn met IUT voor foetale anemie als gevolg van bloedgroepimmunisatie. Het secundaire doel van deze studie was het bepalen van significante risicofactoren die voorspellend kunnen zijn voor de aanwezigheid van NDI op de lange termijn. Dat zijn bijvoorbeeld de ernst van de foetale anemie, de aanwezigheid van foetale hydrops, aantal IUT's per foetus, zwangerschapsduur bij geboorte, ernstige neonatale morbiditeit en perinatale asfyxie. Totaal werden 291 kinderen met een mediane leeftijd van 8,2 jaar (spreiding van 2 tot 17 jaar) geïnccludeerd. De totale incidentie van NDI was 4,8%. Bij 6 kinderen (2,1%) werd cerebrale parese vastgesteld, een ernstige ontwikkelingsachterstand was aanwezig bij 9 kinderen (3,1%) en doofheid kwam bij 3 kinderen (1,0%) voor. Alleen de incidentie van cerebrale parese bleek hoger te zijn dan die in de algemene Nederlandse populatie (2,1% versus 0,7% geboren bij 32-36 weken en 0,2% geboren bij 37 weken of later).

Een aantal risicofactoren waren geassocieerd met de aanwezigheid van NDI: foetale hydrops en de ernst van de anemie bij de eerste IUT, het aantal IUT's per zwangerschap, vroeggeboorte en ernstige neonatale morbiditeit. De gemiddelde opleiding van ouders was significant lager in de groep kinderen mét NDI in vergelijking met kinderen zonder NDI. In een multivariate regressie analyse waarin prenatale en postnatale factoren werden gewogen, waren de volgende risicofactoren onafhankelijk geassocieerd met NDI: aantal IUT's verricht in de zwangerschap, ernstige neonatale morbiditeit en opleiding van de ouders. In een

multivariate regressie analyse waarin alleen pre-operatieve risicofactoren werden gewogen, had alleen ernstige foetale hydrops een onafhankelijke associatie met NDI. De conclusie is dan ook dat preventie van hydrops door tijdige detectie, verwijzing en behandeling kan de lange termijn uitkomsten nog verder verbeteren.

In **hoofdstuk 7** worden de lange termijn uitkomsten gepresenteerd van kinderen die behandeld zijn met IUT voor foetale anemie als gevolg van een parvovirus B19 infectie. De primaire uitkomstmaat was de aanwezigheid van een ernstige handicap (neurodevelopmental impairment of NDI), zoals gedefinieerd in hoofdstuk 5 en 6. Secundaire uitkomstmaat was de aanwezigheid van een milde neurologische dysfunctie (MND). De incidentie van postnatale hersenschade, die beoordeeld werd op cerebrale beeldvorming, werd gerapporteerd indien beschikbaar. Bij 3 kinderen (11%) bleek er sprake van een NDI. Aan de hand van de resultaten van dit onderzoek werd geconcludeerd dat de aanwezigheid van NDI niet ongewoon is bij kinderen die intra-uterien werden behandeld voor anemie als gevolg van parvovirus B19 infectie. Tevens dat de incidentie hoger is dan die in de algemene Nederlandse populatie (11% versus 2,3%). Ook de incidentie van cerebrale parese was hoger in deze groep kinderen in vergelijking met de algemene Nederlandse populatie (4,0% versus 0,7% geboren bij 32-36 weken en 0,2% geboren bij 37 weken of later). Dit verhoogde risico zou gebaseerd kunnen zijn op schadelijke effecten van de infectie met het parvovirus zelf en/of het gevolg van de ernstige anemie en de bijbehorende hydrops.

Hoofdstuk 8 bevat een overzicht van de literatuur betreffende de psychomotorische en cardiovasculaire lange termijn uitkomsten na IUT. De inhoud van dit review is gestructureerd op basis van de indicatie voor IUT. Cohortstudies betreffende de lange termijn uitkomsten waren alleen beschikbaar voor de indicaties bloedgroepimmunisatie en parvovirus B19 infectie. Gegevens over de lange termijn uitkomsten van zeldzamere indicaties zoals foetomaternale transfusie en tweeling-transfusie-syndroom zijn beperkt. Hoewel we kunnen concluderen dat de lange termijn uitkomsten na IUT over het algemeen goed zijn, bestaat er een dringende behoefte aan (routinematige) follow-up van intra-uteriene transfusies voor zeldzamere indicaties.

Conclusies

Na meer dan 20 jaar belangrijke vooruitgang in kennis en ervaring, kunnen we op basis van de studies die zijn beschreven in dit proefschrift stellen dat foetale anemie als gevolg van verschillende ziekten veilig en effectief behandeld kan worden met de intra-uteriene bloedtransfusie. Dit wordt onder andere aangetoond door het feit dat de overgrote meerderheid van de overlevende kinderen na IUT als behandeling voor bloedgroepimmunisatie een normale psychomotorische ontwikkeling heeft.

Echter, foetale hydrops heeft zowel voor de korte, als voor de lange termijn uitkomst een sterke associatie met mortaliteit en morbiditeit. Om de uitkomsten nog meer te verbeteren zullen zorgverleners zich moeten richten op het voorkomen van het ontstaan van hydrops door tijdige identificatie van risicozwangerschappen, tijdige verwijzing naar gespecialiseerde centra, adequaat monitoren van de foetus en optimale behandeling van foetale anemie. Dat wil zeggen dat een intra-uteriene behandeling idealiter gestart wordt, nog voordat er sprake is van foetale hydrops.

Het centraliseren van kennis en vaardigheden is van wezenlijk belang voor optimale zorg voor de foetus met anemie. Het feit dat de leercurve van een operateur die een IUT leert in een ervaren team korter is dan de leercurve van een pionierende operateur, toont ook aan dat centralisatie voor een optimale uitkomst kan zorgen. Tevens is het cruciaal om de reeds bestaande succesvolle uitkomsten na IUT te behouden. Het ontwikkelen van een internationaal register om alle kennis omtrent het toepassen van de IUT (beleid in de zwangerschap, complicaties, korte en lange termijn uitkomsten) te bundelen, zou hiervoor van aanvullende waarde kunnen zijn.

Dit proefschrift beschrijft de huidige indicaties, complicaties en leercurve van een IUT en daarnaast de lange termijn uitkomsten na behandeling met IUT(s). Behandeling van foetale anemie is in vele gevallen een uitdaging en meer onderzoek blijft nodig voor het optimaliseren van de zorg voor de foetus met anemie.