



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Hemolytic disease of the fetus and newborn

Zwiers, C.

Citation

Zwiers, C. (2019, March 12). *Hemolytic disease of the fetus and newborn*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/68703>

Version: Not Applicable (or Unknown)

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

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/68703>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The following handle holds various files of this Leiden University dissertation:

<http://hdl.handle.net/1887/68703>

Author: Zwiers, C.

Title: Hemolytic disease of the fetus and newborn

Issue Date: 2019-03-12

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Rode bloedcellen, die zuurstof door het lichaam transporteren, hebben op hun oppervlak bepaalde kenmerken (antigenen) die van persoon tot persoon kunnen verschillen. De meest bekende kenmerken of bloedgroepen zijn A, B en AB. Een ander bloedgroepsysteem is het Rhesus-systeem. Het komt nagenoeg nooit voor dat alle bloedgroepkenmerken van twee personen exact overeenkomen. Wanneer het bloed van iemand zonder een bepaald bloedgroepkenmerk ('antigeen-negatief') in aanraking komt met bloed waarin dit bloedgroepkenmerk wel aanwezig is ('antigeen-positief'), kan de antigeen-negatieve persoon antistoffen maken tegen het onbekende bloedgroepkenmerk. Dit proces heet alloimmunisatie.

Alloimmunisatie kan ontstaan als gevolg van een bloedtransfusie of een orgaantransplantatie, of tijdens een zwangerschap of na de bevalling van een antigeen-positief kind. Het kind draagt in dat geval bloedgroepkenmerken die onbekend zijn voor de moeder, omdat deze geërfd zijn van de vader. De door de moeder gemaakte antistoffen worden actief over de placenta naar het kind getransporteerd en kunnen daar de foetale rode bloedcellen afbreken (hemolyse). Het gevolg is dat de foetus bloedarmoede kan ontwikkelen, een ziekte die bekend staat als hemolytische ziekte van de foetus en pasgeborene (HZFP). Indien de foetus nog te prematuur is om geboren te worden, kan de bloedarmoede intra-uterien worden gecorrigeerd door middel van een intra-uteriene bloedtransfusie (IUT). De meeste gevallen van HZFP hebben echter geen prenatale gevolgen, maar uiten zich na de geboorte door een hoge concentratie van het afbraakproduct van rode bloedcellen, het bilirubine (hyperbilirubinemie ofwel geelzucht) en/of bloedarmoede.

De preventie en behandeling van HZFP heeft in de afgelopen decennia grote ontwikkelingen doorgemaakt. Met kennis en ervaring van nu lijken de immunisatiecijfers en het risico van IUT's in ontwikkelde landen en centra met een ervaren team voor management en behandeling van HZFP tot een minimum beperkt zijn. Dit proefschrift bevat een samenvatting en kritische analyse van de huidige stand van zaken, geeft nieuwe inzichten in de pathogenese en verduidelijkt welke factoren hebben bijgedragen aan het optimaliseren van de zorg voor de foetus en pasgeborene met HZFP.

In **Hoofdstuk 1** van dit proefschrift hebben we het huidige beleid voor de behandeling van zwangere vrouwen met HZFP samengevat en geëvalueerd. Tegenwoordig overleeft

ongeveer 95% van de foetussen die IUT's nodig hebben. Dit geldt helaas niet voor foetussen die al voor 20 tot 22 weken zwangerschapsduur een transfusie moeten ondergaan. In deze groep met vroege en dus zeer ernstige HZFP is het risico op perinatale sterfte verviervoudigd. Het evalueren van non-invasieve therapeutische mogelijkheden om deze risicovolle vroege IUT's uit te stellen is derhalve van levensbelang. De toediening van intraveneuze immunoglobulinen voor dit doel wordt in Hoofdstuk 6 verder beschreven.

Pathogenese en preventie

HZFP is meestal het gevolg van antistoffen tegen het Rhesus-D (RhD) antigeen, maar antistoffen tegen andere Rh-antigenen (RhC, Rhc, RhE, Rhe), anti-Kell, anti-Duffy en anti-Kidd kunnen ook ernstige HZFP veroorzaken. Om RhD-immunisatie te voorkomen, wordt in ontwikkelde landen aan alle vrouwen die zwanger zijn van een RhD-positief kind rond de 30^e week en na de bevalling anti-D immunoprophylaxe toegediend (anti-D). Deze immunoprophylaxe is zeer effectief gebleken, het risico op RhD-immunisatie na een bevalling van een D-positief kind is hierdoor afgenomen van 5% naar 0.3%. Voor het voorkomen van andere antistoffen is echter geen immunoprophylaxe beschikbaar. Wel worden bloedtransfusies aan vrouwen in de vruchtbare leeftijd preventief zo uitgekozen dat deze wat betreft de Rhc, RhE en Kell bloedgroepen overeenkomen met die van de vrouw.

In de jaren 60 van de vorige eeuw merkte Levine en collega's op dat RhD-zwangerschapsimmunisatie minder vaak voorkwam bij stellen die ook verschilden in hun ABO bloedgroep (ABO-incompatibel). Dit leidde tot een beter begrip van hoe RhD-immunisaties ontstaan en uiteindelijk tot de ontwikkeling van anti-D profylaxe. In **Hoofdstuk 2** van dit proefschrift hebben we daarom onderzocht of ABO-incompatibiliteit ook beschermt tegen andere immunisaties dan het RhD-type. Bovendien is de beschermende werking van anti-D tegen non-Rh (Kell, Duffy, Kidd, etc.) immunisaties geëvalueerd. We vonden dat in zwangerschappen waarin non-RhD-antistoffen voorkwamen, de ouders minder vaak ABO-incompatibel waren dan in de rest van de bevolking. Dit suggereert dat in ABO-incompatibele zwangerschappen, net als RhD-antistoffen, ook non-RhD-antistoffen minder snel ontstaan, wijzend op een beschermende werking van ABO-incompatibiliteit. Ook viel op dat vrouwen met non-Rh antistoffen minder vaak dan verwacht anti-D hadden gehad in een vorige zwangerschap. Deze bevinding impliceert een niet-antigeen specifieke werking van anti-D profylaxe, waardoor anti-D niet alleen beschermt tegen de vorming van RhD-antistoffen, maar

ook van antistoffen van het non-Rh type (bijvoorbeeld Kell, Duffy en Kidd). Deze nieuwe inzichten ondersteunen het ontwikkelen van een universele immunoprofylaxe gericht tegen een antigeen dat alleen voorkomt op de foetale rode bloedcel, waardoor maximale preventie van alloimmunisatie theoretisch haalbaar is.

Ziekte-ernst

Wanneer ondanks bovengenoemde preventieve maatregelen toch alloimmunisatie optreedt, ziet men een grote variatie in ziekte-ernst. Al decennia lang heerst de aanname dat HZFP in een volgende zwangerschap ernstiger zal verlopen dan in de voorafgaande geïmmuniseerde zwangerschap. Deze veronderstelling werd getoetst in **Hoofdstuk 3** van dit proefschrift. Er werd een nationaal cohortonderzoek uitgevoerd, waarin alle zwangere vrouwen met RhD-antistoffen in Nederland werden geïncludeerd. De verzamelde informatie over de huidige en alle voorgaande zwangerschappen van deze geïmmuniseerde vrouwen bracht ons tot de conclusie dat de HZFP inderdaad meestal ernstiger verloopt in een volgende zwangerschap, maar niet altijd. Vooral die vrouwen waarbij de antistoffen zich pas laat in de eerst geïmmuniseerde zwangerschap ontwikkelden, kregen in de volgende zwangerschap vaker een kind met ernstigere HZFP. Dit impliceert dat late antistofvorming juist geassocieerd is met een sterke immuunrespons op een incompatibiliteit in de huidige zwangerschap, terwijl dit eerder werd geduid als een zwakke respons op de foetale bloedgroepantigenen in de vorige zwangerschap. Deze nieuwe hypothese wordt ondersteund door onze bevinding dat de kinderen uit zwangerschappen met late antistofvorming (en dus relatief korte blootstelling) even ziek waren als kinderen uit eerst geïmmuniseerde zwangerschappen waarin al vroeg, en dus gedurende de hele zwangerschap, antistoffen aanwezig waren. Als de groep vrouwen die laat, maar wel nog voor hun routine anti-D profylaxe bij 30 weken, antistoffen aanmaken, in de toekomst al vroeg geïdentificeerd kunnen worden, kan alloimmunisatie mogelijk door een extra vroege anti-D gift worden voorkomen.

In de tweede opvolgende zwangerschap die door HZFP gecompliceerd wordt, heeft bijna een derde van de foetussen een IUT nodig. Deze therapie is in Nederland gecentraliseerd in één gespecialiseerd centrum voor foetale therapie, het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC). In de jaren zestig werden hier voor het eerst IUT's uitgevoerd, toen nog met transfusie in de foetale buikholte. In die periode werd niet routinematig op antistoffen gescreend in de zwangerschap, met het gevolg dat een groot deel van de foetussen ten tijde van hun eerste IUT ernstige anemie hadden, zich uitend in hydrops (vochtophoping). Bij foetale hydrops is de anemie zo ernstig geworden, dat

alle compensatiemechanismen tekort schieten. Het hart faalt en er hoopt vocht op in de foetale buikholte, rond het hart, de longen en/of in de huid. Ingrijpen voor het ontstaan van deze preterminale conditie door middel van IUT is dus van levensbelang. Door de ontwikkeling van echoscopie werd het vanaf 1987 in Nederland mogelijk direct in de foetale bloedvaten (intravasculair) te transfunderen. In 1998 werd een routine antistofscreening voor de 13^e zwangerschapsweek voor alle zwangeren ingevoerd, waardoor zwangerschappen 'at risk' voor ernstige HZFP en foetale hydrops nu vroeg kunnen worden geïdentificeerd. **Hoofdstuk 4** beschrijft, in een 30-jarig cohort van 645 foetussen die met intravasculaire IUT zijn behandeld in Nederland, hoe deze screening en andere beleidswijzigingen ertoe hebben geleid dat ernstige hydrops tegenwoordig bijna niet meer voorkomt. Het percentage hydrops (mild en ernstig) ten tijde van de eerste transfusie is aanzienlijk gedaald, van 40% voor de invoering van vroege antistofscreening tot 16% daarna. Opvallend is dat hydrops, als het toch voorkomt, veelal mild verloopt. Deze positieve ontwikkeling heeft ertoe geleid dat foetussen met en zonder hydrops tegenwoordig gelijke overlevingskansen hebben, namelijk beiden meer dan 95%. De afname van hydrops lijkt het gevolg van een cascade van veranderingen: de invoering van vroege antistofscreening, landelijke richtlijnen voor diagnostiek en verwijzing, centralisatie van laboratoriumtesten en foetale therapie en innovatie in neonatale opvang en behandeling.

Intra-uteriene transfusie

Een andere aanzienlijke stap voorwaarts in de overleving van foetussen met HZFP is het verbeteren van de intra-uteriene transfusietechniek, met het doel het complicatierisico te verlagen. In **Hoofdstuk 5** vonden we, in hetzelfde cohort als in Hoofdstuk 4, dat het percentage foetussen dat sterft als gevolg van een IUT tegenwoordig nog maar 1.8% is. Dit percentage heeft een indrukwekkende daling doorgemaakt in de afgelopen jaren, en is relatief laag vergeleken met andere centra voor foetale behandeling (Tabel 2 van Hoofdstuk 1). Het grote aantal procedures dat jaarlijks in het LUMC wordt verricht, als gevolg van het centraliseren van alle foetale therapie in één Nederlands centrum, speelt hierin waarschijnlijk een grote rol. Deze clustering van alle IUT's die nodig zijn voor een populatie van 175.000 zwangere vrouwen per jaar maakt het mogelijk in Hoofdstuk 5 potentiële risicofactoren voor IUT complicaties te identificeren en zo de uitkomsten te optimaliseren. Voorbeelden hiervan zijn transfusies in een losse navelstrenglus en het verrichten van een IUT zonder de foetus eerst een spierverslapper toe te dienen (zodat deze stil blijft liggen tijdens de procedure). Bovendien maakt de centralisatie van deze complexe ingreep het mogelijk om 24/7 een gespecialiseerd team van operateurs,

echoscopisten en gespecialiseerde verpleegkundigen beschikbaar te hebben voor acute zorg. Dit, en het feit dat IUT's door voldoende aantallen jaarlijkse ingrepen per operateur op kwalitatief hoog niveau verricht kunnen worden, zijn argumenten die het pleidooi ondersteunen om wereldwijd de HZFP zorg te bundelen in grote gespecialiseerde centra.

In Hoofdstuk 5 werden tevens de twee veiligste routes voor transfusie in een foetaal bloedvat geïdentificeerd: de insertieplaats van de navelstreng op de placenta en transfusie in een grote ader in de foetale lever (zie Afbeelding 2 van de General Introduction). Een voordeel van de tweede methode is de mogelijkheid om ook bloed achter te laten in de foetale buikholte, met het doel het interval tussen twee transfusies te verlengen. Bovendien blijkt een bloeddepot in de buikholte na de laatste IUT geassocieerd met een hoger neonataal hemoglobinegehalte (Hoofdstuk 4).

De bevinding dat de huidige complicatierisico's zeer laag zijn, mogelijk zelfs zo laag als met de huidige middelen redelijkerwijs mogelijk is, geldt niet voor foetussen die al voor 20-22 weken zwangerschapsduur een IUT nodig hebben. De bekende hogere sterftcijfers na vroege transfusies (Hoofdstuk 1) werden in Hoofdstuk 5 wederom bevestigd en zijn waarschijnlijk te wijten aan de technische moeilijkheden bij de zeer jonge foetus. In deze meest ernstig aangedane groep is het risico op IUT-gerelateerde sterfte in de periode van onze studie dan ook niet significant afgenomen in de tijd, hetgeen de urgentie van onderzoek naar evidence based alternatieve behandelmethoden groot maakt.

Alternatieve behandelopties

Zoals eerder aangegeven in Hoofdstuk 1, is een veelbesproken en frequent onderzochte alternatieve behandelmethode het wekelijks maternaal toedienen van intraveneuze immunoglobulinen (IVIg). De tot heden gepubliceerde resultaten van studies naar IVIg therapie met het doel vroege transfusies te voorkomen zijn veelbelovend, hoewel ook tegenstrijdig. Deze studies zijn vaak retrospectieve verzamelingen van IVIg cases uit één behandelcentrum. Mede door de zeldzaamheid van gevallen van zeer vroege en ernstige HZFP is de studiepopulatie van alle studies veelal te klein is voor het trekken van harde conclusies. Ons antwoord op dit dilemma is de internationale PETIT studie ('Postponing Early intrauterine Transfusion with IVIg Treatment'), uiteengezet in **Hoofdstuk 6**.

In deze studie werden uit 12 gespecialiseerde centra voor foetale therapie alle cases van zeer ernstige HZFP, gedefinieerd als een vorige zwangerschap met HZFP-gerelateerde sterfte of met een IUT voor 24 weken zwangerschapsduur, verzameld. Patiënten met en

zonder IVIg behandeling in de volgende zwangerschap zijn onderling vergeleken door middel van propensity analyse. Dit is een statistische manier om te corrigeren voor de mogelijkheid dat patiënten waarbij voor IVIg is gekozen ernstiger ziek waren dan de patiënten zonder IVIg.

In onze PETIT studie wezen alle uitkomsten in dezelfde richting: een mogelijk voordelig effect van IVIg in patiënten met zeer ernstige HZFP. We vonden significant minder hydrops bij de eerste IUT en minder postnatale wisseltransfusies in de IVIg groep. Vergeleken met de vorige zwangerschap stelde IVIg de eerste IUT met 15 dagen uit, een niet-significant gecorrigeerd verschil van 4 dagen ten opzichte van de groep zonder IVIg. Bij vroege IVIg toediening, voor 13 weken zwangerschapsduur, was het effect duidelijker aanwezig. Om definitief een eind te kunnen maken aan de discussie of IVIg wel of niet de eerste IUT uit kan stellen, is een prospectieve gerandomiseerde multicenter studie nodig. Omdat zelfs in het LUMC, een landelijk verwijscentrum met grote aantallen IUT's, slechts één of twee patiënten per jaar voor een dergelijke studie in aanmerking zouden komen, zou dit een grote logistieke uitdaging zijn. Bovendien lijkt het op basis van onze resultaten onwaarschijnlijk dat IVIg de noodzaak van IUT's compleet kan doen verdwijnen. Om die reden zou ook verder onderzoek naar andere immunomoduloire therapieën gedaan moeten worden.

In **Hoofdstuk 7** wordt een Cochrane systematische review betreffende de neonatale behandeling met IVIg ter preventie van wisseltransfusies beschreven. Net als prenatale IVIg behandeling, leek neonatale IVIg behandeling veelbelovend in verschillende case series en in kleine gerandomiseerde studies (RCT's). Nadere analyse toonde gebreken in de opzet van deze RCT's, wat de betrouwbaarheid van deze studies negatief beïnvloedt. De enige twee RCT's in onze Cochrane review met laag risico op bias lieten geen positief effect zien van het neonataal toedienen van IVIg op het aantal wisseltransfusies. Deze uitkomst, tezamen met de kosten van IVIg en de mogelijke bijwerkingen, maakt dat de neonatologie afdeling van het Leids Universitair Medisch Centrum tegen het routinematig gebruik van IVIg voor de preventie van wisseltransfusies pleit.

Conclusie

Er is in de afgelopen decennia veel verbeterd in de zorg voor patiënten met HZFP. Aanvankelijk liep men vaak achter de feiten aan: er werd niet gescreend op de aanwezigheid van alloantistoffen in de zwangerschap en als de moeder werd verwezen

in verband met foetale anemie, was er veelal sprake van ernstige hydrops. Ook al werd therapie alsnog gestart, de uitkomst van deze zwangerschappen bleef suboptimaal.

Tegenwoordig ligt de nadruk in de HZFP ketenzorg vooral op preventie. Preventie van het ontstaan van HZFP door het toedienen van anti-D profylaxe aan RhD-negatieve moeders die zwanger of bevallen zijn van een RhD-positief kind. Preventie van hydrops door routinematige antistofscreening vroeg in de zwangerschap, landelijke richtlijnen voor optimale diagnostiek van foetale anemie en tijdige verwijzing naar een gespecialiseerd behandelcentrum. Preventie van complicaties door optimalisatie van de IUT techniek en door toediening van IVIg aan moeders met een voorgeschiedenis van zeer ernstige HZFP. Met behulp van al deze maatregelen is HZFP, ooit de belangrijkste oorzaak van perinatale sterfte, een zeldzame ziekte geworden, met een grote kans op overleving.

