



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Optimising neonatal management of haemolytic disease of the foetus and newborn

Ree, I.M.C.

Citation

Ree, I. M. C. (2022, April 26). *Optimising neonatal management of haemolytic disease of the foetus and newborn*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3284932>

Version: 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/1887/3284932>

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

Nederlandse samenvatting

Hemolytische ziekte van de foetus en pasgeborene (HZFP) is een aandoening waarbij de rode bloedcellen van de foetus en het pasgeboren kind worden afgebroken door antilichamen afkomstig van de moeder, dit proces van bloedcelafbraak heet hemolyse. Hemolyse bij HZFP wordt veroorzaakt door antilichamen die het maternale immuunsysteem maakt als reactie op contact met lichaamsvreemde bloedgroepantigenen, wat kan plaatsvinden door een bloedtransfusie of transfusie tussen moeder en kind tijdens een zwangerschap. Maternale antilichamen van het IgG type worden actief getransporteerd over de placenta en als deze in de foetale bloedsomloop terechtkomen, kan er hemolyse optreden als de foetale rode bloedcellen de bloedgroepantigenen hebben die door de antilichamen herkend worden. Dit kan al in de vroege fase van een zwangerschap leiden tot ernstige bloedarmoede bij de foetus. Het kan dan nodig zijn om al tijdens de zwangerschap één of meerdere bloedtransfusies te geven, ook wel intrauteriene transfusies (IUT's).

Na de geboorte is hyperbilirubinemie de belangrijkste complicatie van HZFP. Bilirubine is een afvalproduct van hemoglobine afkomstig uit afgebroken rode bloedcellen en kan in te hoge concentraties neurologische schade veroorzaken. De eerste stap in de behandeling van hyperbilirubinemie is het geven van intensieve fototherapie. Fototherapie zorgt voor omzetting van bilirubine naar een vorm die het lichaam makkelijker kan uitscheiden. Wanneer fototherapie niet voldoende daling van het bilirubine geeft, is de volgende behandelstap om een wisseltransfusie te geven, waarbij het bloed van het kind wordt vervangen met donorbloed. Wisseltransfusie geeft een snelle daling van het bilirubine, maar is ook een gecompliceerde ingreep met kans op complicaties.

De bloedarmoede die door dit ziektebeeld ontstaat tijdens de zwangerschap, kan ook na de geboorte nog enkele weken tot maanden aanhouden. De antilichamen van moeder die de afbraak of hemolyse van bloedcellen van het pasgeboren kind veroorzaken, worden namelijk maar geleidelijk afgebroken. Daarnaast kan de balans verstoord zijn geraakt tussen afbraak van rode bloedcellen enerzijds en aanmaak van nieuwe rode bloedcellen ter compensatie door het beenmerg anderzijds. Het merendeel van deze kinderen heeft in de eerste drie maanden na de geboorte dan ook nog één of meerdere bloedtransfusies nodig.

Dit proefschrift geeft een overzicht van het beloop en uitkomsten van HZFP na de geboorte en geeft handvaten om de behandeling van HZFP verder te individualiseren.

Algemeen

In **Hoofdstuk 1** wordt een overzicht gegeven van de neonatale behandelmogelijkheden bij HZFP. De twee hoekstenen van behandeling na de geboorte zijn in eerste instantie het behandelen van hyperbilirubinemie en daarmee het voorkomen van neurologische schade en daarnaast het ondervangen van bloedarmoede die kan optreden tot drie maanden na de geboorte. Dit hoofdstuk behandelt de literatuur over gevestigde therapieën als intensieve fototherapie, wisseltransfusie en bloedtransfusies, maar behandelt ook de stand van zaken betreffende alternatieve behandelingen zoals het toedienen van exogeen erythropoëetine (EPO) ter behandeling van bloedarmoede.

Voorspellers van ernstige ziekte

Hoofdstuk 2 draagt bij aan het vroegtijdig identificeren van kinderen met een hoger risico voor een ernstig ziektebeloop. Zowel foetaal als na de geboorte komt meer bilirubine vrij bij dit ziekteproces dan in gezonde foetussen en kinderen. Voor de geboorte wordt een deel van het excessieve bilirubine via de placenta naar de maternale circulatie afgevoerd, maar het is onduidelijk of de bij de foetus gemeten waarden van bilirubine al schade kunnen aanrichten. In deze studie is gekeken naar de hoogte van de foetale bilirubinewaardes, zoals gemeten voor het toedienen van een IUT. Daarnaast is aangetoond dat deze foetaal gemeten waarden, voorspellend zijn voor intensieve behandeling na de geboorte in de vorm van een wisseltransfusie. Ouders en zorgverleners kunnen hierdoor al voor de geboorte beter voorbereid worden op een mogelijk ernstig neonataal beloop.

In **Hoofdstuk 3** is gekeken naar het effect van IUT's op de foetale en neonatale erythropoiese (bloedsaanmaak) door de foetale en neonatale reticulocyten te meten. Reticulocyten zijn jonge voorlopercellen van rode bloedcellen. In het geval van dreigende bloedarmoede, zal het beenmerg door terugkoppeling meer jonge rode bloedcellen, reticulocyten, aanmaken ter compensatie. De stof erythropoëetine is belangrijk in dit proces. In HZFP gaat de afbraak van rode bloedcellen veelal sneller dan het beenmerg in staat is te compenseren, waardoor één of meerdere IUT's nodig kunnen zijn tijdens de zwangerschap om bloedarmoede te bestrijden. Deze studie laat zien dat IUT's, ondanks noodzakelijk voor de acute bestrijding van bloedarmoede, het compensatiemechanisme van het beenmerg verstoren en dat na een IUT een exponentiële daling in de aanmaak van reticulocyten plaatsvindt. Kinderen die tijdens de zwangerschap behandeld zijn met IUT's, hebben dan ook vaker en langer bloedtransfusies nodig na de geboorte dan kinderen die niet behandeld zijn met IUT's.

Neonatale behandeling en complicaties

Als beschreven in Hoofdstuk 1, is de behandeling van HZFP sterk gericht op het behandelen van hyperbilirubinemie na de geboorte middels fototherapie en zo nodig wisseltransfusie.

Hoofdstuk 4 geeft een overzicht van het gebruik van wisseltransfusies bij kinderen met HZFP in het LUMC van de afgelopen twintig jaar. Daaruit blijkt dat wisseltransfusies tegenwoordig veel minder vaak nodig zijn door verbeteringen in de zorg, het gaat om een daling van 67% van de kinderen met HZFP naar 10% de afgelopen vijf jaar, zonder toename in complicaties.

Naast het behandelen van hyperbilirubinemie, is behandeling ook gericht op het ondervangen van bloedarmoede. In **Hoofdstuk 5** wordt beschreven dat tot 88% van de kinderen met HZFP die tijdens de zwangerschap behandeld zijn met één of meerdere IUT's, ook na de geboorte één of meerdere bloedtransfusies nodig hebben. Kinderen met HZFP die tijdens de zwangerschap geen IUT nodig hadden, komen in 60% van de gevallen toe aan één of meerdere bloedtransfusies na de geboorte. Om bloedarmoede op te sporen wordt op dit moment bij alle kinderen met HZFP tot de leeftijd van drie maanden de bloedwaarden wekelijks gecontroleerd. Deze studie draagt bij aan het identificeren van zogenoemde 'voorspellers', waardoor het wellicht in de toekomst niet meer nodig is om alle kinderen zo vaak bloed te laten prikken. Aan de hand van deze specifieke kenmerken kan een individueel risicoprofiel per kind worden gemaakt ter betere afstemming van de nazorg.

Zoals beschreven bij Hoofdstuk 5, is bloedarmoede een belastend aspect van HZFP, waarbij langdurige bloedcontroles nodig zijn en veelal meerdere heropnames geïndiceerd zijn voor het toedienen van bloedtransfusies. **Hoofdstuk 6** beschrijft het protocol van een gerandomiseerd onderzoek uitgevoerd vanuit het LUMC naar het effect van exogeen erytropoëetine (EPO) op het voorkomen van bloedarmoede bij deze kinderen, als potentieel alternatief voor bloedtransfusies. Erytropoëetine is een natuurlijk voorkomend hormoon dat in ons lichaam in het beenmerg de productie van rode bloedcellen stimuleert. Tijdens de studieperiode worden kinderen geloot tussen conventionele behandeling (controlegroep met wekelijkse bloedcontroles en indien nodig een bloedtransfusie) en aanvulling hiervan met wekelijkse thuisbezoeken en toediening van het medicament darbepoëetine alfa (Aranesp®, een vorm van erytropoëetine). De hypothese is dat kinderen die behandeld worden met EPO, minder vaak een bloedtransfusie nodig hebben in de eerste drie maanden na geboorte dan kinderen in de controlegroep. Deze studie zal duidelijk maken of er een plaats is voor EPO in de standaard behandeling van kinderen met HZFP ter voorkoming van bloedarmoede na de geboorte.

Necrotiserende enterocolitis (NEC) is een ernstige darmaandoening die kan optreden bij pasgeboren kinderen. Hoewel met name te vroeg geboren kinderen en kinderen met een laag geboortegewicht een risico lopen om NEC te ontwikkelen, bestaat mogelijk ook een associatie tussen HZFP en het optreden van NEC. In **Hoofdstuk 7** is nagegaan of NEC vaker voorkomt bij kinderen met HZFP in het LUMC, vergeleken met opgenomen kinderen zonder HZFP en zijn de details van aangedane kinderen en hun ziekteverloop beschreven. Hoewel slechts 1,3% (4/317) van de kinderen met HZFP deze complicatie ontwikkelden, was van de kinderen zonder HZFP slechts 0,4% (11/2967) van de kinderen aangedaan. HZFP is daarmee mogelijk een aparte risicofactor voor het ontwikkelen van NEC, waar zorgverleners zich bewust van moeten zijn, zeker in combinatie met andere risicofactoren zoals prematuriteit en een laag geboortegewicht.

Langetermijnuitkomsten

Hoofdstuk 8 beschrijft tot slot de langetermijnuitkomsten van kinderen die tijdens de zwangerschap één of meer IUT's hebben ondergaan vanwege HZFP. Van deze kinderen die nu tussen de 6 en 12 jaar zijn, zijn het schoolpresteren en gedragsmatig functioneren in kaart gebracht door schoolresultaten van de Cito-toetsen, schoolvoortgangsgegevens (doubleren, speciaal onderwijs of aanvullende ondersteuning) en gedragsmatig functioneren als gerapporteerd door ouders of verzorgers en leerkrachten te vergelijken met de Nederlands normpopulatie. De teruggestuurde vragenlijsten en schoolvoortgangsgegevens, toonden een positief en geruststellend beeld van het schoolpresteren en gedragsmatig functioneren van kinderen die aan IUT's zijn blootgesteld tijdens de zwangerschap met een normale verdeling in Cito-toets uitslagen op het gebied van begrijpend lezen en spelling, vergelijkbaar met die van de Nederlandse normpopulatie. Cito-scores voor het onderdeel wiskunde waren zelfs hoger dan van de normpopulatie. Ook in gedragsmatig functioneren, als gerapporteerd door ouders en leerkrachten, werd een gelijke incidentie gezien van gedragsproblemen in kinderen met HZFP en de controlepopulatie. In de studiegroep waren geen kinderen die speciaal onderwijs volgen, terwijl 2,6% van de Nederlandse jeugd speciaal onderwijs volgt. In de studie waren 16 kinderen (23%) die aanvullende ondersteuning op school kregen of krijgen in de vorm van logopedie, ondersteuning voor dyslexie of fysiotherapie.

Conclusie

Door verbeterde preventie en een efficiënt nationaal screeningsprogramma, is HZFP een toenemend zeldzaam ziektebeeld. Dit proefschrift evalueert de gevestigde therapie van wisseltransfusie voor hyperbilirubinemie (Hoofdstuk 4) en beschrijft een potentiële nieuwe behandel mogelijkheid voor bloedarmoede in de vorm van exogeen erytropoëetine (Hoofdstuk 6). Daarnaast biedt het handvaten om in de toekomst de behandeling van deze kinderen verder te individualiseren, waarbij onder meer factoren als hoge foetale bilirubine waarden (Hoofdstuk 2) en behandeling met meerdere IUT's tijdens de zwangerschap (Hoofdstuk 3 en 5) als voorspellende factoren zijn geïdentificeerd voor een ernstiger neonataal beloop met wisseltransfusie en/of bloedtransfusies. Naast het beloop direct na de geboorte, zijn ook de langetermijntuitkomsten van IUT's kritisch geëvalueerd (Hoofdstuk 8).