Universiteit
Leiden
The Netherlands

Improving care for red blood cell alloimmunized pregnant women

Slootweg, Y.M.

Citation
Slootweg, Y. M. (2023, September 13). *Improving care for red blood cell alloimmunized pregnant women*. Retrieved from https://hdl.handle.net/1887/3640573

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/1887/3640573

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

Chapter 11

Nederlandse Samenvatting

Nederlandse Samenvatting

Pathogenese en preventie

Hemolytische ziekte van de foetus en pasgeborene (HZFP) wordt veroorzaakt door rode bloedcel (RBC)-alloantistoffen, gevormd door de geïmmuniseerde moeder en via de placenta overgedragen aan de foetus. Ernstige gevallen van HZFP worden veroorzaakt door RhD-, Rhc- en K-antistoffen. Zonder behandeling kan HZFP leiden tot progressieve foetale anemie, hydrops foetalis, asfyxie en perinatale sterfte. De introductie van dit proefschrift (Hoofdstuk 1) geeft informatie over de ontwikkeling van het landelijke programma voor de preventie van en screening op infectieziekten en erytrocytenimmunisatie (PSIE) tijdens de zwangerschap. Dit programma resulteerde in een belangrijke afname van de incidentie van rode bloedcel (RBC)-alloimmunisatie en, belangrijker nog, in een afname van de perinatale morbiditeit en mortaliteit. Het PSIE-programma omvat momenteel de preventie van RhD-immunisatie door verstrekking van RhIg-profylaxe (antenatale en postnatale doses), screening op RBC-alloantistoffen bij alle zwangeren bij de intake van de zwangerschap en opnieuw in de 27e week van de zwangerschap, bij RhD- en Rhc-negatieve vrouwen. Daarnaast is in de Nederlandse richtlijn Bloedtransfusiebeleid opgenomen om vrouwen onder de 45 jaar bloedtransfusies te geven die gematcht zijn voor Rhc, RhD, RhE en K. De tijdige detectie van zwangerschappen met een risico op HZFP, in combinatie met eventuele verwijzing en behandeling, heeft ervoor gezorgd dat foetale alloimmuun hydrops tegenwoordig zeldzaam is. Bij RhD-immunisatie, nog steeds de meest voorkomende oorzaak van ernstige HZFP, zijn de specificiteit en validiteit van laboratoriumtesten om onderscheid te maken tussen hoog- en laagrisico zwangerschappen aangetoond. Deze laboratoriumtesten worden ook gebruikt bij zwangerschappen gecompliceerd door ander type RBC-alloantistoffen, waarbij de waarde van de testuitslag en het herhalen van testen tijdens de zwangerschap niet goed bekend was.

Zoals geïntroduceerd in Hoofdstuk 1, kan het Can Meds-raamwerk als uitgangspunt worden gebruikt om de elementen in het screenings- en preventieprogramma erytrocytenimmunisatie te identificeren die verbetering behoeven. Het kan ook worden gebruikt om de verleende zorg aan zwangere vrouwen met RBC-alloimmunisatie te evalueren. Daarom is in dit proefschrift het Can Meds-raamwerk gebruikt om onderzoeksvragen en stappen te formuleren met het doel de zorg te verbeteren.

Incidentie en prevalentie van RBC alloimmunisatie

In Hoofdstuk 2 en 3 beschrijven wij de incidentie van RhD- en Rhc-immunisatie in Nederland. We evalueerden dit in twee recente landelijke cohorten. Daarnaast

onderzochten wij het voorkomen van risicofactoren voor RhD-immunisatie en laat (27 weken) ontdekte Rhc-immunisaties. Nieuw ontdekte RhD-immunisatie werd in 2016 aangetoond bij 0,31% (79/25.170) van de RhD-negatieve zwangere vrouwen. De prevalentie van RhD-immunisaties (inclusief zwangerschappen van vrouwen die waarschijnlijk vóór immigratie naar Nederland waren geïmmuniseerd) bedroeg in 2016 0,09% van alle zwangere vrouwen (158/171.727) en 0,63% van de RhD-negatieve zwangere vrouwen in Nederland (beschreven percentages in Hoofdstuk 2). In ons landelijke cohort (2011-2013) vonden we 99 Rhc-negatieve (0,16%) vrouwen met nieuw gedetecteerde RBC-antistoffen bij de tweede antistofscreening na 27 weken zwangerschap (Hoofdstuk 3). We zagen dat een eerdere zwangerschap (bevalling) een belangrijke risicofactor was voor het ontwikkelen van anti-c tijdens de volgende zwangerschap (RR-pariteit (P1: OR, 11.8; 95% BI, 3.00-46.5; P > 1: OR, 7.77; 95% BI, 1,70-35.4). Op basis van deze resultaten geven wij in overweging om de 'week 27 screening' te beperken tot alleen die Rhc-negatieve vrouwen met een eerdere zwangerschap; dit betreft (55% van de Rhc-negatieve zwangeren).

Risicofactoren voor RBC immunisatie

In Hoofdstuk 2 identificeerden we risicofactoren voor foetomaternale transfusie (FMT) resulterend in RhD-immunisatie ondanks prenatale en postnatale profylaxe. In een cohort van 194 vrouwen in hun eerste geïmmuniseerde zwangerschap waren er 113 vrouwen met een eerdere zwangerschap van meer dan 16 weken van wie werd aangenomen dat ze "blootgesteld" waren aan het RhD-antigeen. In deze groep waren de volgende risicofactoren voor alloimmunisatie tegen RBC aanwezig in een voorgaande zwangerschap: keizersnede (CS) (OR 1,7, 95% BI 1,1-2,6), perinatale sterfte (OR 3,5, 95% BI 1,1-10,9), zwangerschapsduur langer dan 42 weken (OR 6,1, 95% BI 2,2-16,6), postnatale bloeding (>1000 ml) (OR 2,0 95% BI 1,1-3,6) of operatieve verwijdering van de placenta (MPV) (OR 4,3, 95% BI 2,0-9,3). De groep nullipara vrouwen en vrouwen met alleen RhD-negatieve kinderen in voorgaande zwangerschappen, werd verondersteld "niet-blootgesteld" te zijn aan het RhD antigeen; in de subgroep van deze vrouwen die ook een miskraam in de voorgeschiedenis had werd aangenomen dat zij "mogelijk" eerder blootgesteld waren het RhD-antigeen. Bij deze beide groepen zwangeren, werden geen risicofactoren gevonden die kunnen leiden tot FMT tijdens de zwangerschap. Opmerkelijk is dat we in deze groep van nullipara vrouwen wel een aanzienlijk hoger aantal miskramen (35%) zagen in vergelijking met de gemiddelde populatie (12,5%).

Naast de gegevens gepresenteerd in Hoofdstuk 2 voor RhD-negatieve vrouwen vonden we bij Rhc-negatieve vrouwen (Hoofdstuk 3) dat invasieve prenatale diagnostiek in de vroege zwangerschap een risicofactor was voor Rhc-immunisatie tijdens de zwangerschap. Er werden geen andere risicofactoren met betrekking tot

de huidige zwangerschap geïdentificeerd die zouden kunnen hebben geleid tot laat gedetecteerde Rhc-immunisatie(week 27). Onafhankelijke risicofactoren voor late Rhc-alloimmunisatie waren bloedtransfusie in de voorgeschiedenis (OR 10,4; 95% BI 1,14-94,9), pariteit (P1: OR, 11,8; 95% BI, 3,00–46,5; P> 1: OR, 7,77; 95% BI, 1,70–35,4) en zoals genoemd vlokkentest of vruchtwaterpunctie (OR 9,20; 95% BI, 1,16– 72,9) in de huidige zwangerschap.

Donorwerving

Met de effectiviteit van het preventieprogramma is het aantal RhD-geïmmuniseerde vrouwen en daarmee potentiële anti-D-donors afgenomen. In Hoofdstuk 4 wordt beschreven dat het werven van anti-D-donoren gebaat zou zijn bij een gerichtere aanpak. Gebrek aan kennis over de mogelijkheid om anti-D-donor te worden bleek de belangrijkste barrière om te besluiten dat te doen. Bijna 70% van de RhD-negatieve vrouwen met anti-D die nog geen anti-D-donor waren gaven aan dat ze mogelijk donor zouden zijn geworden als ze geïnformeerd waren. Motivaties om anti-D-donor te worden waren “iets terug willen doen” (31%) en “willen voorkomen dat anderen een ziek kind krijgen of een kind verliezen” (34%). De belemmerende factor die we identificeerden was (reis-)tijdsinvestering, maar 50% van de geïnterviewde anti-D-donors noemde geen negatieve factoren om anti-D-donor te zijn.

Tijdige opsporing en monitoring

Om zwangerschappen met een risico op een ernstig beloop van HZFP, gedefinieerd als de noodzaak tot intra-uteriene transfusie, geïnduceerde vroeggeboorte of intensieve neonatale behandeling, tijdig te identificeren, wordt geadviseerd om tijdens de zwangerschap herhaalde laboratoriumtesten te doen.

De testen die worden gebruikt voor herhaalde laboratoriummonitoring tijdens de zwangerschap zijn bepaling van de RBC-antistoftiter en de antistofactiviteit met de antistof-afhankelijke cellulaire cytotoxiciteitstest (ADCC). Deze testen zijn goed gevalideerd in RhD-geïmmuniseerde zwangerschappen, maar minder goed als er andere antistoffen dan anti-D aanwezig zijn. Als op basis van de testen een verhoogd risico op foetale hemolyse bestaat, kan foetale anemie

met een hoge gevoeligheid en specificiteit worden gediagnosticeerd met behulp van niet-invasieve echografische Doppler stroomsnelheidsmetingen in de ‘middle cerebral artery’ (MCA). In Hoofdstuk 5 onderzochten we de diagnostische waarde van de ADCC-test en antistoftiter in zwangerschappen met maternale K-immunisatie en een K-positieve foetus. De eerste gemeten titer met een waarde groter of

gelijk aan 4 heeft de beste testeigenschappen voor het identificeren van gevallen waarbij IUT of postnatale transfusietherapie nodig is: sensitiviteit 100% (95% betrouwbaarheidsinterval, 91-100); specificiteit 27% (95% betrouwbaarheidsinterval, 15-43), en positief voorspellende waarde van 60% (49-71%). De ADCC-test was niet informatief bij K-immunisatie om risicozwangerschappen te selecteren. Lineaire regressie toonde geen significante verandering tijdens de zwangerschap, wanneer titer en ADCC-testresultaten werden vergeleken met elke twee voorgaande metingen ($P < 0,0001$). De eerst gemeten en eenmalige titerbepaling is dus voldoende om het risico op hemolyse te voorspellen. Daarnaast stelden wij vast in een cohort van 93 zwangerschappen met een K-positieve foetus dat >50% van de baby's een intra-uteriene transfusie en/of postnatale transfusietherapie nodig had.

In Hoofdstuk 6 onderzochten we de test uitkomsten van RBC-alloantistoffen met een andere specificiteit dan anti-D of anti-K die HZFP kunnen veroorzaken en bij zwangeren aangetoond worden. We gebruikten een cohort dat recentelijk in 2015-2016 was verzameld en vergeleken de resultaten met een eerder cohort (2003-2004), waarin ook de ernst van de HZFP bekend was. De optimale afkapwaarde voor de hoogste titer bij zwangerschappen met een antigeen-positieve foetus was ≥ 16, waarbij een sensitiviteit van 100% voor opsporen van ernstige HZFP (noodzaak tot antenatale of postnatale transfusie) als voorwaarde gesteld werd en een specificiteit van 67% vastgesteld werd. Gemiddeld werd deze afkapwaarde voor de titer in 18% van de geïncludeerde zwangerschappen bereikt, het meest frequent in gevallen van anti-c-immunisatie (36%). We berekenden dat de positief voorspellende waarde (PPV) voor HZFP van alleen de titer slechts 17% was, maar dat in combinatie met een ADCC-uitslag van ≥60% de PPV 60% is (83% bij anti-c, 25% voor andere antistofspecificiteiten). Gebaseerd op deze resultaten presenteren we in de Algemene Discussie een voorstel waarin uitgebreide laboratoriummonitoring wordt gebruikt voor de selectie van gevallen met een hoog risico op HZFP, bij RhD-, Rhc- en K-alloimmunisatie. En om het herhaald testen te beperken als er andere specificiteiten RBC-antistoffen aanwezig zijn.

Het preventieprogramma vanuit het perspectief van zorgverlener en patiënt

De huidige lage prevalentie van RBC-alloimmunisatie en met name het zeldzame voorkomen van ernstige HZFP kan leiden tot onvoldoende kennis en daarmee ook tot gebrekkige overdracht van informatie aan zwangere vrouwen met RBC-alloantistoffen. In Hoofdstuk 7 hebben we de kennis, attitude en praktijk met betrekking tot maternale RBC-alloimmunisatie gemeten onder Nederlandse verloskundige zorgverleners. We ontdekten dat slechts 7% van de 329 deelnemers voldoende kennis had van aspecten van RBC-alloimmunisatie bij een zwangere

vrouw, die wij nodig achtten om voldoende ondersteuning en counseling te bieden tijdens de zwangerschap. De kennislacunes die we vonden betroffen aspecten van alloimmunisatie met ander type antistoffen dan anti-D, de interpretatie van ADCC- en antistoftiterresultaten en indicaties voor het toedienen van extra doses RhIg.

Vervolgens hebben we een studie opgezet om te onderzoeken hoe vrouwen met een zwangerschap gecompliceerd door RBC-alloimmunisatie de informatievoorziening en de verwijzing naar een gespecialiseerd ziekenhuis ervaren en hoe dit hun beleving van de zwangerschap beïnvloedde. In Hoofdstuk 8 beschrijven we dat vrouwen aangaven dat zij ervaren hadden dat de kennis van de zorgverlener onvoldoende was om voldoende informatie te geven over RBC-alloimmunisatie en de bijbehorende risico's voor de foetus. Matig verstrekte of onvolledige informatie na detectie van RBC-alloantistoffen, of tijdens follow-up, beïnvloedde hun vertrouwen in een positieve zwangerschapsuitkomst en veroorzaakte gevoelens van angst. Uit het onderzoek bleek ook dat als de zorgverlener zich bewust is van de grenzen van de eigen kennis en vaardigheden en bij vragen of onduidelijkheden een deskundige raadpleegt, deze tekortkoming overkomelijk is.

Om het preventieprogramma in een bredere context te plaatsen, hebben we gebruikgemaakt van het Can Meds-raamwerk. Gezien vanuit het perspectief van de verschillende rollen van een zorgprofessional, kan worden geconcludeerd dat de rollen van 'samenwerking', 'leiderschap' en 'medisch expert' goed ontwikkeld en noodzakelijk zijn in de begeleiding van vrouwen met RBC- alloimmunisatie. Doordat RBC-alloimmunisatie en HZFP inmiddels zeldzaam zijn in de dagelijkse praktijk is het voor de zorgprofessional moeilijk om voldoende en correcte informatie te verstrekken aan zwangere vrouwen met RBC-alloimmunisatie. Hoewel experts gemakkelijk kunnen worden geraadpleegd, is er ook ruimte voor verbetering door een duidelijke richtlijn en eenvoudige toegang tot correcte informatie te bieden. Kennis van de ziekte kan bijdragen tot een beter begrip bij de zwangere en meer individuele context rondom momenten van laboratorium- en klinische testen. Over het algemeen werd geconstateerd dat er nog veel kan worden bereikt door te investeren in de opleiding van zorgverleners over de theoretische achtergrond van het PSIE-programma en in de begeleiding van zwangere vrouwen met RBC-alloimmunisatie en een risico op HZFP. Investeren van verloskundig zorgverleners in de Can Meds-rollen van 'communicator', 'professional' en 'levenslang leren' zouden het toch al hoge niveau van zorg voor deze kleine groep vrouwen met een zwangerschap met een risico op HZFP verder vergroten. Ten slotte kan de verloskundig zorgverlener zeker ook de rol van 'gezondheidsbevorderaar' op zich nemen, aangezien er nog steeds mogelijkheden zijn om RhIg breder beschikbaar te maken om zo de morbiditeit en mortaliteit van HZFP op mondiaal niveau te verminderen.