

## De landelijke aanbeveling:

### Bloedgroep-antagonisme bij neonaten:

### Hemolytische ziekte van foetus en pasgeborene

Deze landelijke aanbeveling werd ontwikkeld door: V. Smits-Wintjens, S. Steggerda, E. Lopriore (LUMC) in samenwerking met alle 10 Nederlandse NICU's met het doel meer eenheid van behandelingen tussen NICU's te krijgen. De aanbevelingen zijn deels gebaseerd op kennis uit wetenschappelijke studies (zie referenties) en deels op kennis waarover neonatologen/experts van die NICU's consensus hebben bereikt.

## Doelgroep

Deze samenvatting is bedoeld voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij de zorg voor neonaten met bloedgroep-antagonisme.

## Inleiding

Tijdens de zwangerschap kunnen door de moeder gevormde erythrocytenantistoffen van de IgG-klasse de placenta passeren en aan de erythrocyten van de foetus binden. Dit kan leiden tot hemolyse bij de foetus of bij de pasgeborene. Het ziektebeeld dat kan optreden wordt hemolytische ziekte van de foetus en pasgeborene genoemd (HZFP). Er worden drie hoofdgroepen als oorzaak van HZFP onderscheiden:

1. *ABO-antagonisme* door anti-A of anti-B
2. HZFP veroorzaakt door *anti-rhesus-D* (anti-D)
3. HZFP veroorzaakt door *andere erythrocytenantistoffen dan anti-D*.

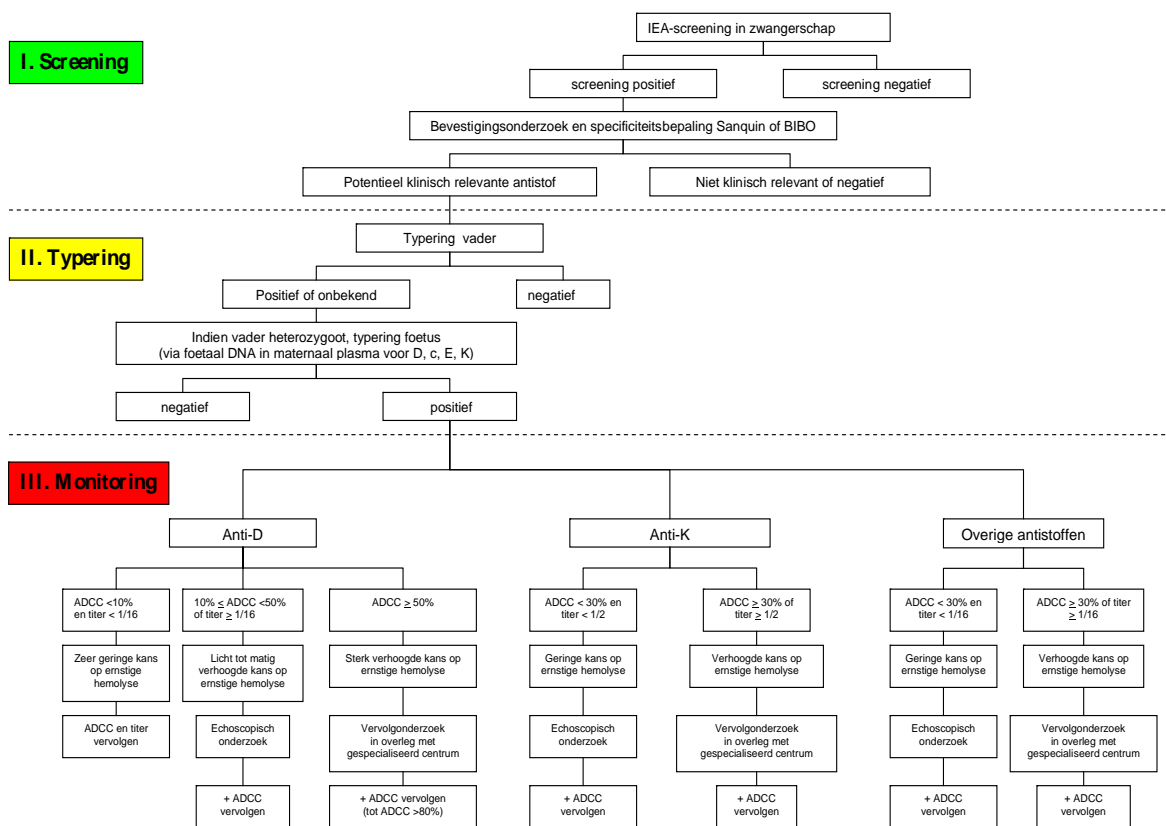
Anti-A- en anti-B-antistoffen komen van nature voor en worden reguliere antistoffen genoemd, alle andere typen antistoffen worden pas gevormd na blootstelling aan vreemde erythrocyten en worden irregulaire antistoffen genoemd.

Anti-A of anti-B antistoffen zijn meestal van de IgM-klasse en bereiken de foetus niet. Door anti-A of anti-B van de IgG-klasse veroorzaakte hemolyse is ante partum doorgaans niet van belang, omdat A- en B-antigenen op de foetale rode cel minder tot expressie komen dan bij de pasgeborene en de volwassene. Neonatale hyperbilirubinemie door anti-A of anti-B komt wel voor, maar verloopt doorgaans minder ernstig dan HZFP tgv irregulaire antistoffen. Daarom wordt hier in deze richtlijn niet verder op ingegaan. Voor de behandeling van ernstige HZFP door ABO-antagonisme kan deze richtlijn gevolgd worden.

HZFP door irregulaire antistoffen ontstaat door maternale allo-immunisatie tegen foetale rode bloedcellen. Hierbij worden maternale antistoffen geproduceerd die gericht zijn tegen antigenen op foetale erythrocyten. Dit gebeurt als foetale erythrocyten, die positief zijn voor een bepaald antigen (meestal RhD), in de circulatie van de moeder -die negatief is voor dat bepaalde antigen- terecht komen. Maternale immunoglobuline (IgG) antistoffen kunnen vervolgens de placenta passeren en bij de foetus een scala aan symptomen veroorzaken zoals hemolytische anemie en hydrops.

Er zijn meer dan 50 verschillende erythrocytenantigenen bekend die geassocieerd zijn met HZFP. Echter slechts 3 van de antistoffen tegen rode bloedcellen zijn geassocieerd met *ernstige* foetale en neonatale hemolytische ziekte, namelijk antistoffen tegen RhD, Rhc (kleine c) en Kell (K1). Andere bekende antistoffen zoals tegen RhC (grote C), RhE (grote E) en Rhe (kleine e) zullen zelden op zichzelf voor ernstige hemolytische ziektesymptomen zorgen, maar komen wel vaak voor in combinatie met antistoffen tegen RhD en kunnen een additieve werking op het hemolytisch effect bij de foetus/neonaat veroorzaken<sup>1,2</sup>.

Een goede maat voor de te verwachten ernst van de hemolyse bij het kind is de ADCC-test (antibody-dependent cellular cytotoxicity) met maternaal bloed. Voor RhD-antagonisme wordt voor de ADCC-test een afkappunt van  $\geq 50\%$  gehanteerd voor verdenking op ernstige hemolyse. Voor alle andere antistoffen wordt een afkappunt van  $\geq 30\%$  gebruikt<sup>3</sup>.



### Incidentie/mortaliteit

Sinds de introductie van RhD-profylaxe (1969) is de incidentie van RhD-hemolytische ziekte sterk afgenomen. Er zijn echter geen profylactische immunoglobulinen beschikbaar tegen andere erythrocytenantistoffen. In Nederland zijn er per jaar ongeveer 100 zwangerschappen met ernstige erythrocytenimmunisatie. De zorg voor deze moeders en foetussen is in Nederland gecentraliseerd in het

LUMC, Leiden. In het LUMC worden per jaar ongeveer 30-35 moeders met foetussen met erythrocytenimmunisatie behandeld met intra-uteriene transfusies (IUTs).

Perinatale mortaliteit bij ernstige Rh-hemolytische ziekte van foetus/neonaat is sinds de introductie van RhD-profylaxe, de detectie van foetale anemie middels echo-onderzoek en m.n. de behandeling met IUTs sterk gedaald van meer dan 50% naar <5%<sup>2</sup>.

### Morbiditeit

- Hydrops foetalis: ernstige –onbehandelde- foetale anemie kan leiden tot hydrops foetalis, met o.a. longoedeem, longhypoplasie, ascites, gegeneraliseerd oedeem en circulatoire insufficiëntie. Door tijdige behandeling met IUTs komt hydrops foetalis ten gevolge van erythrocytenimmunisatie steeds minder vaak voor.
- Hyperbilirubinemie: door hemolyse kan vooral in de eerste week na de geboorte ernstige hyperbilirubinemie ontstaan. Indien niet adequaat behandeld met intensieve fotherapie en zo nodig wisseltransfusies (WT), kunnen deze kinderen kernicterus ontwikkelen. Kernicterus ontstaat doordat bij hoge concentraties van ongeconjugerd bilirubine in het bloed, bilirubine de bloed-hersen-barrière passeert en accumuleert in het gebied van de basale kernen. Dit leidt tot irreversibele schade met grote kans op o.a. ernstige spasticiteit, gehoorproblemen en psychomotore retardatie.
- Anemie: door persisterende hemolyse kan anemie blijven bestaan tot 3 maanden na de geboorte. Kinderen na IUT hebben een hoger risico op persisterende anemie ivm beenmergdepressie. Remming van de erythropoïese is ook duidelijk te zien door het soms zeer lage reticulocytenaantal. In de praktijk blijkt 85% van de kinderen minstens 1 bloedtransfusie nodig te hebben in de eerste 3 maanden. Bij de meeste kinderen zijn 1 à 2 transfusies voldoende, maar sommigen hebben tot zelfs 6 transfusies nodig. Erythrocytentransfusies zijn zelden geïndiceerd na 3 maanden<sup>2</sup>.
- Cholestase: bij 13% van de kinderen wordt cholestase gezien (geconjugeerde bilirubine >35 micromol/L ofwel >20% van totaal serum bilirubine). Mogelijk is het een effect van een hoog ferritine in het bloed met ijzerstapeling in de lever dan wel treedt er schade op aan levercellen door hypoxie tgv de anemie. Cholestase komt vaker voor bij kinderen met RhD-immunisatie en na IUTs. In de meeste gevallen is geen behandeling voor de cholestase nodig en normaliseert het geconjugeerde bilirubine binnen 3 maanden na de geboorte. Het is daarom meestal niet nodig aanvullend onderzoek naar de oorzaak van de cholestase te verrichten<sup>4</sup>.
- Thrombopenie: Bij 26% komt thrombopenie (< 150x10<sup>9</sup>/L) voor. De exacte pathogenese is vooralsnog onbekend. Mogelijk spelen verminderde aanmaak of verhoogde afbraak door antistoffen tegen megakaryocyten hierbij een rol. Kinderen na IUT hebben een hogere kans op het krijgen van een thrombopenie<sup>5</sup>.
- Lange termijn ontwikkeling: lange-termijn follow up studies bij kinderen die een IUT hebben gehad, laten weinig tot geen neurologische beperkingen zien: neurodevelopmental impairment (NDI) is 4.8%, ongeveer gelijk aan de incidentie van NDI in Nederland. Ernstige hydrops blijkt wel

geassocieerd te zijn met een hoger risico op NDI, dus tijdige opsporing van hydrops in de zwangerschap is essentieel<sup>6</sup>.

## Diagnostiek

Bij (de geboorte van) een kind met antenataal bekend bloedgroep-antagonisme is het advies in elk geval onderstaande bepalingen te doen. Om bloedafname bij het kind te besparen kan dit uit navelstrengbloed gedaan worden. Echter volledig bloedbeeld (VBB) en bloedgroep dienen ook middels venapunctie bij het kind bepaald te worden, omdat met name Hb, trombocyten en bloedgroep uit navelstrengbloed niet betrouwbaar kunnen zijn.

- VBB + reticulocyten
- Bloedgroep-Rhesus, directe Coombs, irregulaire antistoffen (alleen indien er geen IUT gegeven is)
- Albumine, bilirubine (totaal en geconjugeerd), ASAT, ALAT, gammaGT, LDH

*Indien geen ernstige hemolyse te verwachten is (ADCC < 50% bij RhD; ADCC < 30% bij overige antistoffen):*

- controle bilirubine à 12 uur; afhankelijk van uitslagen frequenter/minder frequent.
- Hb/Ht

*Indien ernstige hemolyse te verwachten is (ADCC ≥ 50% bij RhD; ADCC ≥ 30% bij overige antistoffen):*

- controle bilirubine aanvankelijk à 3 uur; afhankelijk van uitslagen frequenter/minder frequent.
- controle Ht/Hb à 12-24 uur.
- op dag 3 post partum:
  - VBB + reti's
  - Bilirubine (totaal en geconjugeerd)
- controleer vóór het bestellen van WT-bloed altijd het geconjugeerde bilirubine (in principe niet aftrekken van het totale bilirubine, tenzij geconjugeerd meer dan 50%, dan aftrekken van het totale bilirubine).
- Echo cerebrum en ALGO-gehoorscreening verrichten indien IUT en/of WT gehad.

## Behandeling

*Indien geen ernstige hemolyse te verwachten is (ADCC < 50% bij RhD; ADCC < 30% bij overige antistoffen):*

- Controle bilirubine vanaf de geboorte
- Fototherapie op indicatie

*Indien ernstige hemolyse te verwachten is (ADCC ≥ 50% bij RhD; ADCC ≥ 30% bij overige antistoffen):*

- Antenataal: adequate monitoring en zonodig IUT(s) bij tekenen van ernstige anemie
- Postnataal: gericht op behandeling van door hemolyse ontstane hyperbilirubinemie en anemie
  - Direct post partum opname op neonatologie-afdeling
  - Monitor en saturatiemeter
  - Totaal vocht op dag 1 tenminste 80 ml/kg/dag, zo nodig hoger (+40 ml/kg/dag ) bij bilirubine die WT-grens nadert. Daarna dagelijks ophogen met 20 ml/kg/dag
  - Start voeding volgens normaal protocol. Zolang er kans is op een WT en om die reden intensieve fototherapie gegeven dient te worden, wordt geadviseerd om fototherapie niet te onderbreken door het kind aan de borst te leggen, maar afgekolfde moedermelk te geven
  - Plaatsing van een navelvenelijn overwegen indien WT dreigt of bij infuusprobleem
  - Start fototherapie met 3 lampen (biliblanket onder de neonaat en 2 lampen erboven); zorg dat het hele kind aan beide zijden beschenen wordt (luier uit). Bij bilirubinewaarden richting de WT-grens kan een extra 4<sup>de</sup> lamp boven de neonaat geplaatst worden. Fototherapie wordt gegeven volgens de richtlijnen in het NVK protocol hyperbilirubinemie<sup>7</sup>.
  - Let op de afstand van de lampen en de intensiteit<sup>7</sup>.
  - Zo nodig WT als fototherapie faalt (ongeveer 15-20% van de neonaten heeft een WT nodig<sup>2,7</sup>)
  - Indicaties voor WT<sup>7</sup>:
    - **binnen 24 uur pp:** indien bilirubine > WT grenzen **en** bilirubinesijging > 8 umol/l /uur ondanks adequate FT.
    - **na 24 uur pp:** indien bilirubine > WT grenzen

- Gebruik alleen **totale** bilirubine (directe/geconjugeerde bilirubine niet aftrekken, tenzij geconjugerd meer dan 50%, dan aftrekken van het totale bilirubine).
- Zo nodig erythrocytentransfusie (15 ml/kg) bij anemie. Indien er IUT(s) toegediend zijn, dienen bestraalde erythrocyten gegeven te worden tot 6 maanden na de geboorte.
  - Hb < **6.5 mmol/L** dag 0-6
  - Hb < **5.5 mmol/L** dag 7-13
  - Hb < **4.5 mmol/L** vanaf dag 14
- Start foliumzuur 1 dd 250 microgram per os als na 2-3 dagen de voeding goed verdragen wordt. Totaal 3 maanden continueren<sup>2</sup>.
- *Geén* indicatie (vooralsnog onvoldoende evidence) voor het geven van albumine, fenobarbital of erythropoetine.
- *Geén* indicatie voor het geven van intraveneuze immunoglobulines (IVIg). Uit onderzoek blijkt dat het profylactisch geven van IVIg direct na de geboorte het aantal WTs en het maximale bilirubine-gehalte *niet* vermindert<sup>8</sup>.

### **Uitzondering op bovenstaande: Kell-immunisatie**

Hierbij is het mechanisme van ontstaan van anemie anders dan bij de overige erythrocyten-antistoffen. Er vindt vooral onderdrukking van de hematopoiese plaats, waardoor er een grote kans is op ernstige anemie. Bij Kell-immunisatie is er relatief weinig hemolyse door antistoffen, waardoor er weinig bilirubine geproduceerd wordt. De kans op een WT is dan ook zeer laag. Starten met 1 fotherapielamp bij opname is bij Kell-immunisatie meestal voldoende. Bij Kell-immunisatie worden dezelfde grenzen voor fotherapie en wisseltransfusie gebruikt als bij alle andere antistoffen<sup>2</sup>.

### **Poliklinische controles na opname/ontslag**

Gezien de kans op anemie en erythrocytentransfusies in de eerste 3 maanden:

- **1 x per week** Hb + reti's controleren (tot 3 maanden na de geboorte; transfusiegrenzen als boven beschreven).

### **Overige adviezen**

- Foliumzuur continueren tot 3 maanden postpartum.
- Indien IUT(s) en/of erythrocytentransfusies gegeven zijn is er geen indicatie voor ijzersuppletie ivm voldoende ijzervoorraad door de transfusies.
- Bij transfusie bestraalde erythrocyten geven indien status na IUTs, tot 6 maanden na de geboorte.

- Bij persisterende anemie in de eerste 3 maanden: geen indicatie voor aanvullende diagnostiek (zoals bv beenmerg punctie). Dit past bij persisterende hemolyse en hyporegeneratieve anemie tgv Rh-immunisatie en/of IUTs.
- Bij ongecompliceerd beloop is lange termijn follow up niet noodzakelijk (ook niet indien er 1 of meerdere IUTs of WT's gegeven zijn).

### Ter overweging

- In het LUMC wordt in onderzoeksverband zowel bij de geboorte als 1 x per maand ijzerstatus (ferritine, transferrine, ijzer, totale ijzerbindingscapaciteit), bilirubine (totaal+geconjugeerd), ASAT, ALAT, LDH en gammaGT gecontroleerd bij alle neonaten met bloedgroep-antagonisme.
- In het LUMC worden bij het geven van fotherapie en/of WT sinds kort niet meer de grenzen gehanteerd met risicofactor 'hemolyse', gezien de bloedhersen-barrière in deze groep neonaten niet verhoogd doorlaatbaar lijkt te zijn. Omdat de NVK richtlijn hyperbilirubinemie aanbeveelt grenzen te hanteren mét risicofactor 'hemolyse' is besloten deze ook in de huidige richtlijn bloedgroep-antagonisme te volgen.

### Referenties

1. Moise KJ. Fetal anemia due to non-Rhesus-D red-cell alloimmunization. *Seminars in fetal and neonatal medicine* 2008;13(4)/207-214
2. Ree IMC, Smits-Wintjens VEHJ, Bom van der JG, Klink van JMM, Oepkes D, Lopriore E. Neonatal management and outcome in alloimmune hemolytic disease. *Expert Review of Hematology* DOI: 10.1080/17474086.2017.1331124
3. Richtlijn NVOG. Erythrocytenimmunisatie en zwangerschap. 2009. [http://nvog-documenten.nl/index.php?pagina=/richtlijn/pagina.php&fSelectTG\\_62=75&fSelectedSub=62&fSelectedParent=75](http://nvog-documenten.nl/index.php?pagina=/richtlijn/pagina.php&fSelectTG_62=75&fSelectedSub=62&fSelectedParent=75)
4. Smits-Wintjens VEHJ, Rath MEA, Lindenburg ITM, Oepkes D, Zwet van EW, Walther FJ, Lopriore E. Cholestasis in neonates with red cell alloimmune hemolytic disease: incidence, risk factors and outcome. *Neonatology* 2012;101(4):306-10
5. Rath ME, Smits-Wintjens VE, Oepkes D, van Zwet EW, van Kamp IL, Brand A, Walther FJ, Lopriore E. Thrombocytopenia at birth in neonates with red cell alloimmune haemolytic disease. *Vox Sang* 2012;02(3):228-33
6. Lindenburg IT, Smits-Wintjens VE, van Klink JM, Verduin E, van Kamp IL, Walther FJ, Schonewille H, Doxiadis II, Kanhai HH, van Lith JM, van Zwet EW, Oepkes D, Brand A, Lopriore E; LOTUS study group. Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine transfusion for hemolytic disease of the fetus/newborn: the LOTUS study. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206(2):141.e1-8

7. NVK protocol hyperbilirubinemie

<https://www.nvk.nl/tabid/1558/articleType/ArticleView/articleId/730/default.aspx>

8. Smits-Wintjens VE, Walther FJ, Rath ME, Lindenburg IT, te Pas AB, Kramer CM, Oepkes D, Brand A, Lopriore E. Intravenous immunoglobulin in neonates with rhesus hemolytic disease: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2011;127(4):680-6