



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia : towards implementation of screening in pregnancy**

Kamphuis, M.M.

### **Citation**

Kamphuis, M. M. (2017, May 23). *Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia : towards implementation of screening in pregnancy*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/49219>

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/1887/49219>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/49219> holds various files of this Leiden University dissertation

**Author:** Kamphuis, Marije

**Title:** Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia : towards implementation of screening in pregnancy

**Issue Date:** 2017-05-23



**CHAPTER 12**  
SUMMARY/SAMENVATTING

## SUMMARY

Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia (FNAIT) is caused by an immunological process in which the mother produces an antibody-mediated response against a platelet-specific antigen (human platelet antigen, HPA) that she herself lacks but that is present on the fetal platelets, inherited from the father. The mother's antibodies [of the immunoglobulin G (IgG) type] can cross the placenta and destroy fetal platelets or inhibit their production. The major risk of FNAIT is severe bleeding, particularly intracranial haemorrhage, which can lead to severe neurological sequelae including mental retardation, cerebral palsy, cortical blindness, seizures or even death.

For several years, fetal blood sampling with intrauterine platelet transfusion was the standard treatment for FNAIT. However, in-utero platelet transfusion as invasive procedure carries a risk of fetal loss. Currently, administration of immunoglobulins (IVIg) to the pregnant mother is mainly offered to women affected by FNAIT. There is no consensus about the dosage of IVIg, varying from 0.5 to 2.0 g/kg per week.

With the current lack of screening programs, the diagnosis of FNAIT is usually only established following the birth of a clinically affected child with signs of bleeding or coincidentally when thrombocytopenia is found with laboratory test for other reasons. As a consequence, antenatal treatment modalities are nowadays only provided for women with a previously affected child.

The aim of the studies described in this thesis was to contribute to the knowledge of FNAIT, in particular to improve management and outcome of pregnancies affected by FNAIT to finally answer the question whether the time has come to implement a screening and intervention program for FNAIT.

In chapter 2 and 3, systematic reviews of the literature on screening studies for FNAIT are given.

In chapter 2, a systematic review of all screening studies on HPA typing, immunisation and perinatal outcome in pregnancies is provided. Chapter 3 illustrates the results of a review of screening studies in neonates to detect thrombocytopenia and estimates the incidence of FNAIT and related ICH. Based on these two systematic reviews of the literature, the expected incidence of FNAIT caused by HPA-1a immunisation is 1 in 366 pregnancies. In one third of these pregnancies, severe thrombocytopenia develops, and of those, 10% of neonates suffer from ICH, or 1 in 11,000 pregnancies. None of the studies reported on the true natural history of the disease. Understandably, the investigators offered interventions to women in whom they detected HPA antibodies, with the aim of reducing the incidence of the true clinical disease, which is fetal or neonatal bleeding. Therefore it seems safe to assume that the incidence of adverse outcome due to FNAIT is an underestimation of the true risk in non-screened populations. However

better estimations are unavailable, only large prospective (non-intervention) screening studies can demonstrate the true numbers of FNAIT and the associated adverse perinatal outcome.

In chapter 4 an extensive overview of FNAIT and the currently used preventive management options are evaluated. There is still controversy on type and timing of various interventions in pregnancies with FNAIT. Most centres have abandoned treatment with serial fetal blood sampling and platelet transfusions, because of a reported high rate of complications and the availability of quite effective non-invasive alternatives. In pregnancies with FNAIT and a previous affected child without ICH, weekly intravenous administration of immunoglobulins to the mother appears close to 100% effective to prevent fetal or neonatal ICH. Some centres add prednisone; this combination leads to slightly higher platelet counts at birth. In pregnant women with a previous child with ICH, the recurrence risk seems particularly high, and more aggressive maternal medical treatment is recommended, including starting earlier with immunoglobulins. Whether a higher intravenous immunoglobulin dose or the addition of prednisone is really necessary is unclear. What does seem generally accepted is that the use of fetal blood sampling should be minimised, possibly even abandoned completely.

In chapter 5 we evaluated the rate and consequences of a late or missed diagnosis of FNAIT by assessing the clinical presentation of first affected children, the timing of diagnosis and the outcomes of subsequent children. In this cohort study of 26 women with FNAIT, delay of diagnosis was identified in four pregnancies (15%). Two of the subsequent pregnancies resulted in children suffering from severe ICH. Several factors were presumed to have caused the low platelet count, i.e. Down syndrome, intrauterine growth restriction and birth trauma, and kept the clinicians from requesting the appropriate investigations.

These illustrative examples of delayed diagnosis show that missing the diagnosis of FNAIT can have devastating consequences for subsequent children, including ICH or perinatal death.

In chapter 6 we characterised pregnancies where the fetus or neonate suffered from ICH. This study, using clinical information together with radiographic imaging and autopsy reports, shows that the majority of ICH bleedings occurred mainly in first pregnancies and by the end of the second trimester. Clinical outcome was devastating for most cases. We concluded that possible interventions to reduce the risk of ICH need to be introduced before or at the latest at the 28<sup>th</sup> week of gestation and that firstborns with FNAIT can only be treated when identified in a screening program.

In chapter 7 the results of the NOICH trial are reported. This international randomised trial comparing a lower dose of IVIG of 0.5 gram per kg to the standard dose of 1 gram per kg showed no difference in frequency of neonatal ICH, platelet counts at birth, need

for neonatal treatment and levels of cord blood levels of IgG. Unfortunately this trial had to be stopped prematurely due to slow recruitment, resulting in insufficient power to prove equivalence of the lower dose to the standard dose.

After ending of the NOICH trial, we decided, in view of lack of evidence for a particular dose, to continue offering 0.5 gram IVIG /kg per week to FNAIT women with an affected previous child without ICH. This resulted in a cohort study (chapter 8) where two dosage regimes of IVIG were evaluated; cases were treated with either 0.5 or 1.0 g/kg/wk. There was no difference in platelet count at birth; mean 112 versus 119, crude difference 7 (CI -37.4-23.7) and incidence of severe thrombocytopenia ( $<30 \times 10^9/L$ );  $N=7/46$  versus  $N=7/63$  OR 1.43 (CI 0.46-4.42). Furthermore no ICH occurred. We suggested that a lower dose of IVIG might be as effective as the more standard higher dose of IVIG in preventing severe thrombocytopenia. Further prospective studies are needed to confirm this.

In chapter 9 we describe the overall outcome of the NOICH database consisting of 615 cases affected by FNAIT. Our most important observation was that antenatal treatment for FNAIT results in favourable perinatal outcome. In most centres, over time, treatment for FNAIT changed from an invasive to a complete non-invasive procedure.

In chapter 10 we describe the first study that focuses on long-term outcome of children born with ICH due to FNAIT. We found severe neurodevelopmental impairment in 60% and perinatal mortality in 42% of the children with ICH. Even in the majority of the remaining cases disabilities were found, such as attention deficit disorders (ADHD) and cerebral palsy grade I. These findings stress the severity and implications of major and permanent life-long handicaps associated with FNAIT.

In the general discussion in chapter 11, suggestions for future research are given.

Further studies must focus on improvements in antenatal management and laboratory tests to identify those fetuses at 'true' risk for bleeding. Until procedures are found that predict which women will have an affected fetus, maternal screening has a low sensitivity, and will result in unnecessary anxiety and "over-treatment".

In collaboration with Sanquin, our research team has obtained funding for a new research project called :'Towards Routine HPA-screening in Pregnancy to prevent FNAIT: Assessing Disease Burden and Optimising Risk Group Selection'. Hopefully this observational cohort study, the HIP-study, will teach us more about the true incidence of FNAIT, will lead to a screening platform, including diagnostic assay(s) to identify fetuses at high risk and will assess a costs and effectiveness analysis of a nationwide screening platform.

## In Conclusion

After years of study reflected in this thesis we can conclude that we first have to conduct a general screening program for pregnant women to provide the missing knowledge on essential aspects before implementation of a large-scale screening and intervention trial can be performed.

## SAMENVATTING

Foetale en neonatale allo-immuun trombocytopenie (FNAIT) wordt veroorzaakt door een immunologisch proces waarbij de moeder een antilichaam-gemedieerde respons produceert tegen een bloedplaatjes-specifiek antigeen (Human Platelet Antigen, HPA) dat ze zelf ontbeert, maar dat aanwezig is op de foetale bloedplaatjes, en geërfd is van de vader. Deze antistoffen [van het immunoglobuline G (IgG) type] kunnen de placenta passeren en foetale bloedplaatjes afbreken of de productie ervan remmen. De meest gevreesde complicatie van FNAIT is het ontstaan van bloedingen, voornamelijk hersenbloedingen met ernstige neurologische gevolgen zoals mentale retardatie, cerebrale parese, corticale blindheid, epileptische aanvallen, of sterfte voor of na de geboorte.

Herhaalde intra-uteriene foetale bloedafname met zo nodig bloedplaatjestransfusies was jarenlang de standaard behandeling voor FNAIT. Echter, deze invasieve procedure kan het verlies van de zwangerschap tot gevolg hebben. Tegenwoordig worden de meeste zwangere vrouwen met FNAIT behandeld met immunoglobulinen (IVIG). Er is tot op heden geen consensus over de dosering van IVIG, die in de wereld varieert van 0,5 tot 2,0 g / kg moederlijk lichaamsgewicht per week.

Tot op heden bestaan er geen routine screening programma's naar FNAIT, waardoor de diagnose vaak pas wordt gesteld na de geboorte van een klinisch aangedaan kind, door zichtbare tekenen van bloeding of wanneer trombocytopenie per toeval wordt ontdekt door laboratoriumtesten om andere redenen. Prenatale behandelingen voor vrouwen met FNAIT zijn daarom uitsluitend voorbehouden aan vrouwen met een eerder aangedaan kind.

Het doel van de studies beschreven in dit proefschrift was het verbeteren van de behandeling en uitkomsten van zwangerschappen gecompliceerd door FNAIT om uiteindelijk te kunnen concluderen of het tijd is voor implementatie van een screening- en interventieprogramma voor FNAIT.

In hoofdstuk 2 en 3 worden systematische reviews van de literatuur over screeningstudies naar FNAIT gegeven.

Hoofdstuk 2 geeft een overzicht weer van alle screeningstudies naar HPA-1a typering en immunisatie in zwangerschappen en hun perinatale uitkomsten. Hoofdstuk 3 illustreert de resultaten van screeningstudies in pasgeborenen naar het opsporen van neonatale trombocytopenie, de incidentie van FNAIT en aanverwante opgetreden hersenbloedingen.

Gebaseerd op deze twee systematische reviews van de literatuur is de verwachte incidentie van FNAIT veroorzaakt door HPA-1a immunisatie 1:366 zwangerschappen. In een derde van deze zwangerschappen, ontwikkelt zich ernstige trombocytopenie (trombocyten aantal  $< 50 \times 10^9/L$ ) en in 10% van deze zwangerschappen worden kinde-



ren geboren met een hersenbloeding, oftewel 1 op 11.000 zwangerschappen. Aangezien, begrijpelijkerwijs, in nagenoeg al deze studies interventies werden aangeboden aan screen-positieve patiënten zijn er geen gegevens gerapporteerd over het natuurlijk beloop van FNAIT.

We concludeerden dat screening naar HPA-1a immunisatie ongeveer twee gevallen per 1000 zwangerschappen opspoot. Echter het berekende 10 % risico op perinatale ICH in zwangerschappen met een ernstige FNAIT lijkt een onderschatting, omdat studies zonder interventies ontbraken. Screenen van alle zwangerschappen in combinatie met een effectieve antenatale behandeling, zoals intraveneus immunoglobulines, zou het risico op mortaliteit en morbiditeit geassocieerd met FNAIT kunnen verlagen.

In hoofdstuk 4 wordt een uitgebreid overzicht van FNAIT en de prenatale opties voor het beleid in de zwangerschap gegeven. De pathofysiologie van FNAIT wordt beschreven en de momenteel gebruikte prenatale interventies worden uiteen gezet. Controverse bestaat over de beste interventie om de kans op de meest gevreesde complicatie, een hersenbloeding, te voorkomen. De meeste centra hebben invasieve behandeling met herhaalde foetale bloedafname en bloedplaatjestransfusies verlaten, mede door het complicatierisico en de beschikbaarheid van zeer effectieve niet-invasieve alternatieven. In zwangerschappen gecompliceerd door FNAIT en een eerder aangedaan kind zonder hersenbloeding is wekelijks intraveneuze toediening van immunoglobulinen aan de moeder bijna 100% effectief gebleken in het voorkomen van een foetale of neonatale hersenbloeding. Sommige centra voegen hier prednison aan toe. Deze combinatie leidt mogelijk tot een iets hoger bloedplaatjes aantal bij de geboorte. Bij zwangere vrouwen met een eerder kind met een hersenbloeding lijkt het recidief risico bijzonder hoog, waardoor meer agressieve medische behandeling wordt aanbevolen, waaronder eerder starten met immunoglobulinen. Of een hogere dosis immunoglobulines of toevoeging van prednison zinnig is blijft onduidelijk. Wat wel kan worden geconcludeerd is dat het gebruik van invasieve methoden moet worden geminimaliseerd, en mogelijk zelfs geheel moet worden verlaten.

In hoofdstuk 5 wordt ingegaan op het aantal en de consequenties van een te late of gemiste diagnose van FNAIT door beoordeling van de klinische presentatie van eerst getroffen kinderen, de timing van de diagnose en de uitkomsten van de daarop volgende kinderen. In deze cohort studie van 26 vrouwen met FNAIT werd een vertraagde diagnose gesteld in vier zwangerschappen (15%). In twee daarop volgende, onbehandelde zwangerschappen werd ICH gediagnostiseerd. Verschillende factoren werden verondersteld het lage aantal bloedplaatjes te hebben veroorzaakt, waaronder het syndroom van Down, dysmaturiteit en geboortetrauma. Dit weerhield de clinici om gericht onderzoek in te zetten naar FNAIT.

Deze voorbeelden van een 'vertraagde' of gemiste diagnose van FNAIT illustreert dat dit verwoestende gevolgen kan hebben voor volgende zwangerschappen, waaronder het optreden van ICH of perinatale sterfte.

In hoofdstuk 6 worden zwangerschappen beschreven waarin de foetus of het pasgeboren kind lijdt aan een hersenbloeding als gevolg van FNAIT. Uit dit onderzoek, op basis van klinische gegevens, beeldvorming en autopsieverslagen, bleek dat het merendeel van de hersenbloedingen optrad in eerste zwangerschappen, tegen het einde van het tweede trimester. De klinische uitkomst was in de meeste gevallen zeer ernstig. We concludeerden dat interventies, bedoeld om het risico op hersenbloedingen te voorkomen, moeten worden gestart voor de 28ste week van de zwangerschap. Bovendien kunnen eerstgeborenen alleen worden behandeld als deze worden opgespoord door middel van een screeningsprogramma.

In hoofdstuk 7 worden de resultaten van NOICH-trial weergegeven. In deze gerandomiseerde studie, waarin een lagere dosering IVIG van 0,5 gram per kg wordt vergeleken met de standaard dosering van 1 gram per kg, werd geen verschil in de frequentie van neonatale ICH, aantal bloedplaatjes bij de geboorte, noodzaak tot neonatale behandeling of waardes van IgG in navelstrengbloed gevonden. Helaas moest deze studie door onvoldoende inclusies voortijdig worden beëindigd, waardoor we door onvoldoende power de gelijkwaardigheid van de lagere dosering tegenover de standaard dosering niet hebben kunnen aantonen.

Na het beëindigen van de NOICH-trial, besloten we, gezien het gebrek aan bewijs voor een bepaalde dosering, om 0,5 gram IVIG per kg per week te blijven aanbieden aan vrouwen met FNAIT met een eerder kind zonder ICH. We voerden een cohort studie uit (hoofdstuk 8) waarbij twee doseringsregimes van IVIG werden geëvalueerd, patiënten werden behandeld met 0,5 of 1,0 gram per kg per week. Er was geen verschil in het aantal bloedplaatjes bij de geboorte; gemiddeld 112 versus 119, (CI -37,4-23,7) en de incidentie van ernstige trombocytopenie ( $<30 \times 10^9 /L$ );  $N = 7/46$  versus  $N = 7/63$  OR 1,43 (CI 0,46-4,42). Verder werd in geen van de beide groepen ICH gevonden. Wij denken dat een lagere dosis IVIG net zo effectief kan zijn in het voorkomen van ernstige trombocytopenie dan de meer standaard hogere dosis IVIG. Verdere prospectieve studies zijn nodig om dit te bevestigen.

In hoofdstuk 9 beschrijven we de algehele uitkomsten van de NOICH database bestaande uit 615 casussen met FNAIT. De belangrijkste observatie is dat over het algemeen prenatale behandeling van FNAIT resulteert in gunstige perinatale uitkomsten. Verder laat het zien dat in de meeste centra de behandeling van FNAIT in de jaren is veranderd van een invasieve in een volledig niet-invasieve procedure.

In hoofdstuk 10 beschrijven we de eerste studie die zich richt op de lange termijn uitkomsten van kinderen geboren met ICH als gevolg van FNAIT. We vonden ernstige neurologische stoornissen in 60% en perinatale sterfte in 42% van de kinderen met ICH. Zelfs in het merendeel van de overige gevallen werden beperkingen gevonden, zoals attention deficit stoornissen (ADHD) en cerebrale parese (graad I). Deze bevindingen

benadrukken de ernst en de gevolgen van ernstige en levenslange handicaps geassocieerd met FNAIT.

In de algemene discussie in hoofdstuk 11 worden suggesties voor onderzoek gegeven. Toekomstige studies moeten zich vooral richten op verbetering van antenatale behandelingen en ontwikkeling van laboratoriumtesten die foetussen kunnen identificeren die een daadwerkelijk verhoogd risico hebben op een bloeding. Totdat methodes zijn ontwikkeld die nauwkeurig kunnen voorspellen welke vrouwen een aangedane foetus krijgen heeft screening van alle zwangere vrouwen op FNAIT in de huidige praktijk een lage gevoeligheid en leidt dit tot onnodige angst en "over-behandeling".

In samenwerking met Sanquin heeft ons onderzoeksteam financiering voor een nieuw onderzoeksproject verkregen, genaamd : 'Towards Routine HPA-screening in Pregnancy to prevent FNAIT: Assessing Disease Burden and Optimising Risk Group Selection' (de HIP-studie)

Hopelijk zal deze observationele cohort studie ons meer informatie geven over de werkelijke incidentie van FNAIT en hersenbloedingen. Een ander doel is de ontwikkeling van een screening platform, met inbegrip van nauwkeurige diagnostische test(s) om foetussen met een hoog risico op bloedingen te kunnen identificeren en zal er tenslotte een kosten en batenanalyse van een landelijke screening programma worden verricht.

## Conclusie

Na jaren van studie weergegeven in dit proefschrift kunnen we concluderen dat we eerst een algemene screening naar FNAIT moeten uitvoeren onder zwangere vrouwen om ons te voorzien van de ontbrekende kennis over essentiële aspecten van deze ziekte voordat een grootschalig landelijk screening en interventie programma kan worden opgezet.

