



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Fetal and Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia: evidence based screening

Winkelhorst, D.

Citation

Winkelhorst, D. (2019, November 26). *Fetal and Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia: evidence based screening*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/81084>

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/1887/81084>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/81084> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Winkelhorst, D.

Title: Fetal and Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia: evidence based screening

Issue Date: 2019-11-26

Nederlandse samenvatting

Foetale en neonatale alloimmun trombocytopenie – evidence based screening

Foetale en neonatale alloimmun trombocytopenie (FNAIT) is de belangrijkste oorzaak van neonatale trombocytopenie in verder gezonde, a-term geboren kinderen. Tijdens de zwangerschap komen foetale bloedcellen terecht in de maternale circulatie en wordt de moeder blootgesteld aan onbekende, van de vader afkomstige, antigenen. Deze blootstelling kan leiden tot een immuunreactie bij de moeder en de productie van alloantistoffen tegen deze foetale antigenen. Alloantistoffen worden tijdens de zwangerschap actief getransporteerd over de placenta en eenmaal in de foetale circulatie kunnen ze leiden tot schade. Bij FNAIT zijn deze antistoffen gericht tegen antigenen op de bloedplaatjes, ook wel humaan plaatjes antigen (HPA) genoemd. Hiervan zijn antistoffen gericht tegen HPA-1a het vaakst betrokken bij (ernstige) FNAIT. Het klinisch beeld bij FNAIT wordt daarom gekenmerkt door een tekort aan bloedplaatjes, een trombocytopenie. Deze trombocytopenie kan de enige uiting van FNAIT zijn en noemen we dan asymptomatisch, maar kan ook gepaard gaan met bloedingsproblemen, variërend van relatief onschuldige blauwe plekken en petechiën tot zeer ernstige en levensbedreigende hersenbloedingen. Wanneer bekend is dat een vrouw geïmmuniseerd is en HPA-alloantistoffen heeft gemaakt, kan zij in de volgende zwangerschap behandeld worden om ervoor te zorgen dat deze antistoffen niet meer tot bloedingsproblemen bij het kind leiden. Omdat er geen prenatale screening naar deze antistoffen bestaat, weten we doorgaans pas dat er sprake is van alloimmunisatie wanneer een vrouw al eerder een keer zwanger is geweest en bevallen is van een kindje met bloedingsproblemen. Bloedingsproblemen die theoretisch gezien voorkomen hadden kunnen worden, als we eerder hadden geweten dat de vrouw antistoffen had gemaakt en dus hadden kunnen starten met een preventieve behandeling.

1. De ziekte moet een belangrijk gezondheidsprobleem representeren
2. Er moet een geaccepteerde behandeling voor geïdentificeerde ziekte zijn
3. Er moet beschikbare faciliteiten voor diagnose en behandeling zijn
4. Er moet een herkenbaar latent of vroeg-symptomatisch stadium zijn
5. Er moet een geschikte screeningstest zijn
6. De screening moet acceptabel zijn voor de populatie
7. Het natuurlijk beloop moet bekend zijn
8. Er moet een beleid zijn over wie te behandelen als patiënten
9. De kosten van de screening (inclusief behandeling) moeten in balans zijn met de mogelijke kosten die het bespaard
10. De screening moet een continue proces zijn en geen eenmalig project

Figuur 11.2 – Principes voor ziekte opsporing – Wilson en Jungner criteria

Voordat een eventueel nieuw screeningsprogramma geïmplementeerd kan worden, moet deze aan belangrijke voorwaarden voldoen en moet er beoordeeld worden of de voordelen van een dergelijk programma opwegen tegen de nadelen. Om deze beoordeling te vergemakkelijken heeft de wereld gezondheidsorganisatie tien criteria hiervoor gepubliceerd, beschreven door James Wilson en Gunner Jungner (W&J criteria, Figuur 11.11). Aan een aantal van deze criteria wordt al duidelijk voldaan. Zo zijn er adequate faciliteiten beschikbaar voor diagnose en behandeling van FNAIT en ook voor het detecteren van alloïmmunisatie, een latent stadium voordat er symptomen optreden. Verder zal er geen twijfel zijn over het doel van implementatie, dit zal uiteraard zijn als continue proces een niet als eenmalige actie (criterium 10, Figuur 11.11). Voor de overige zeven criteria is voor een deel nog aanvullende informatie nodig. Het doel van dit proefschrift is het verzamelen van de informatie om de beoordeling over het nut en de effectiviteit van HPA-screening ter preventie van FNAIT mogelijk te maken.

Erg belangrijk en onmisbaar bij deze beoordeling is kennis over de incidentie en het natuurlijk beloop van de ziekte. Omdat HPA-1a verreweg het vaakste leidt tot FNAIT wordt in studies en literatuur over potentiële screening gefocust op FNAIT die wordt veroorzaakt door antistoffen tegen HPA-1a. Uit een aantal van deze prospectieve studies weten we dat circa 2% van de Kaukasische populatie HPA-1a negatief is, en dus anti-HPA-1a antistoffen zou kunnen produceren. Uit dezelfde studies weten we dat ongeveer 10% dit ook daadwerkelijk doet. Omdat deze studies vervolgens enige vorm van interventie hebben uitgevoerd in de geïmmuniseerde zwangerschappen is het nagenoeg onmogelijk hieruit te concluderen hoeveel geïmmuniseerde zwangerschappen vervolgens tot klinische ziekte leiden; met andere woorden, het natuurlijk beloop van FNAIT. Wel is duidelijk dat dit slechts een klein deel is. Dit betekent dat behandeling van alle geïmmuniseerde zwangerschappen leidt tot een aanzienlijke overbehandeling en dat het belangrijk is om een risico-inschatting te kunnen maken met betrekking tot welke geïmmuniseerde zwangerschappen tot ziekte leiden. Om informatie over het natuurlijk beloop en deze risico-inschatting te verzamelen hebben we een grote, landelijke, prospectieve en non-interventie studie opgezet. Deze studie, genaamd de HIP-studie (HPA-screening In Pregnancy), wordt beschreven in *hoofdstuk 2*.

In het kort zal voor de HIP-studie bij een grote groep zwangere vrouwen de aanwezigheid van HPA-1a op hun trombocyten getest worden. Bloedplasma van de groep HPA-1a negatieve vrouwen zal worden bewaard, en voor elk HPA-1a negatieve sample zal ook een HPA-1a positieve controle worden geïncubeerd. Van alle vrouwen waar materiaal van is opgeslagen, zowel HPA-1a negatief als HPA-1a positief, zullen klinische gegevens worden verzameld over de algemene medische voorgeschiedenis, de obstetrische voorgeschiedenis, de zwangerschap, de bevalling en de gezondheid van het kind in de eerste levensweek. Vervolgens zal in het bewaarde plasma van de HPA-1a negatieve vrouwen een anti-HPA-1a antistofscreening verricht worden voor de detectie van antistoffen tegen HPA-1a. Deze resultaten geven niet alleen nieuwe kennis over het

natuurlijk beloop van FNAIT in Nederland, maar zorgen ook voor de identificatie van een nieuwe en unieke controle groep. Dit zijn geïmmuniseerde zwangerschappen waarbij er geen klinische ziekte is geweest. Door eigenschappen van deze antistoffen te vergelijken met antistoffen die wel tot ziekte hebben geleid, kunnen we er in slagen om (een combinatie van) factoren te identificeren die kunnen voorspellen welke immunisaties wel en niet tot ziekte leiden. Dit is nodig om tijdens een mogelijke screening te kunnen bepalen welke zwangere vrouwen met anti-HPA-1a antistoffen wel of niet baat hebben bij een behandeling, om zo overbehandeling te kunnen voorkomen.

De ziekte waarvoor een screening wordt geïmplementeerd moet een belangrijk gezondheidsprobleem representeren. Dit kan ofwel betekenen een ziekte die vaak voorkomt, óf wel een ziekte die een grote (maatschappelijke) impact heeft. In *hoofdstuk 3 en 4* bespreken we de ziektelast die door FNAIT wordt veroorzaakt. Deze wordt gekenmerkt door een verhoogde bloedingsneiging, waarvan een hersenbloeding de meest gevreesde complicatie is. Van de gevolgen op lange termijn wordt gezegd dat deze erg ongunstig zijn, maar gestructureerde en gedetailleerde studies, die de lange termijn follow-up van kinderen na een hersenbloeding door FNAIT beschrijven, ontbreken. Deze informatie is in onze ogen erg belangrijk in de voorlichting van ouders, iets wat bij eventuele implementatie van prenatale screening vaker nodig zal zijn. In *hoofdstuk 3* wordt een observationele cohort studie beschreven waarin we zowel naar de korte termijn als naar de lange-termijn uitkomst hebben gekeken van 21 kinderen die een hersenbloeding hebben gehad als gevolg van FNAIT. De sterftetekans bleek hoog te zijn (48%) en van de overlevende kinderen hadden er zes een ernstige neurologische ontwikkelingsstoornis en één kind een matige. Alle zeven kinderen hadden een vorm van verlamming (enkelzijdig of dubbelzijdig), een ernstige cognitieve en een ernstige motorische achterstand. Vier van de tien levende kinderen had een gezichtsbeperking en/of waren gediagnosticeerd met epilepsie.

Naast hersenbloedingen kan FNAIT in principe bloedingen in elk orgaan veroorzaken. *Hoofdstuk 4* beschrijft de resultaten van een retrospectief dossieronderzoek en literatuuronderzoek hiernaar. Naast de longbloedingen en de gastro-intestinale bloeding die behandeld zijn in het LUMC, vonden we in de literatuur beschrijvingen van oog-, nier-, ruggenmerg-, urogenitale en subgaleale bloedingen. Met dit hoofdstuk willen we benadrukken dat ook al zijn deze bloedingen niet net zo sterk geassocieerd met FNAIT als een hersenbloeding, ze wel zeker net zulke ernstige gevolgen kunnen hebben. In de praktijk zou er bij een trombocytopenie, maar verder gezond, kind met een orgaanbloeding gedacht moeten worden aan de diagnose FNAIT. Dit zorgt niet alleen voor een adequate diagnose en behandeling van deze kinderen, maar is nog belangrijk voor adequate follow-up van de moeders en toekomstige zwangerschappen.

Volgens de wereld gezondheidsorganisatie is waarschijnlijk het meest belangrijke criterium voor screening de beschikbaarheid van een adequate behandeling. In *hoofdstuk 5 en 6* hebben we zowel gekeken naar de preventieve antenatale behandeling als naar de postnatale behandeling

van aangedane kinderen. In *hoofdstuk 5* beschrijven we een systematische review, waarin we alle studies hiernaar, zowel 4 gerandomiseerde als 22 niet-gerandomiseerde studies geanalyseerd hebben. Antenatale behandeling kan opgedeeld worden in invasieve en non-invasieve behandeling. De invasieve behandeling bestaat uit een foetale bloedafname (in Engels: fetal blood sampling, FBS) eventueel gevolgd door een transfusie met trombocyten (in Engels: intrauterine platelet transfusion, IUPT). We zagen dat dit een erg risicovolle behandeling is, waarbij we aantoonde dat er in 11% van de zwangerschappen, die op deze manier behandeld werden, een ernstige complicatie optreedt, waarbij zelfs 1 op 4 van deze complicaties fataal is (26%). Schokkend was dat van alle sterftegevallen, meer dan de helft werd veroorzaakt door de invasieve behandeling. Een niet-invasieve behandeling bestaat uit wekelijkse toediening van IVlg (doorgaans 1.0 mg/kg/week), met of zonder de toevoeging corticosteroiden. We zagen dat er onvoldoende bewijs was voor het toevoegen van corticosteroiden of het verlagen dan wel verhogen van de IVlg dosering (0.5mg/kg, 1.0mg/kg of 2.0 mg/kg). Behandeling met IVlg bleek, vergeleken met invasieve behandeling, even effectief in het voorkomen van hersenbloedingen, zonder het verhoogde risico op complicaties. Ons advies voor antenatale behandeling van geïmmuniseerde zwangerschappen is dan ook wekelijkse infusies met 1.0 mg/kg/week IVlg. Start van deze behandeling is tussen de 20 en 24 weken zwangerschap, tenzij er sprake is van een eerdere zwangerschap met een foetale of neonatale hersenbloeding. In dat geval dient er reeds tussen 12 en 20 weken zwangerschap gestart te worden met de behandeling.

In de cohort studie, die in *hoofdstuk 6* wordt beschreven, worden verschillende toegepaste postnatale behandelstrategieën en uitkomsten geanalyseerd. Hierbij zagen we in de eerste plaats, dat, ondanks een landelijke richtlijn (alleen transfusie bij een trombocytengetal onder de $20 \times 10^9/L - 30 \times 10^9/L$ en pas neonatale IVlg wanneer er na 2 transfusies geen trombocyten getal boven $50 \times 10^9/L$ is), er veel verschillende behandelingen werden toegepast; geen behandeling, trombocytentransfusie met compatibele of random-donor trombocyten, of met beide, en als laatste neonatale toediening van IVlg (met of zonder trombocytentransfusie). In de tweede plaats concludeerden we dat, ongeacht de toegepaste behandeling, het trombocytengetal in alle gevallen binnen vier dagen tot een veilige waarde steeg, zonder dat er nieuwe bloedingen optraden. De snelste en hoogste stijging werd bereikt wanneer er een compatibele transfusie werd gegeven en de kleinste stijging na IVlg behandeling. Opvallend was dat de transfusie met random-donor trombocyten niet geassocieerd was met een extra aantal benodigde transfusies. Dit suggereert dat, wanneer er een indicatie voor transfusie is en er niet direct een compatibel product beschikbaar is, een transfusie met random-donor trombocyten een goede eerste-lijn behandeling is in FNAIT.

In *hoofdstuk 7* beschrijven wij een enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) als geschikte test voor screening. Bij een mogelijke perinatale screening zal je eerst vanuit alle zwangere vrouwen de groep vrouwen willen identificeren die HPA-1a negatief zijn. Omdat dit slechts

2% van de totale populatie is, zullen hierna 49 van de 50 zwangere vrouwen afvallen en geen vervolgstest meer nodig hebben. De test die gebruikt wordt HPA-1a typering zal daarom enorm bepalend zijn voor de logistieke haalbaarheid en de kosteneffectiviteit van een eventueel screeningsprogramma. De ELISA die beschreven wordt in dit hoofdstuk is grotendeels geautomatiseerd en maakt gebruik van buizen bloed die niet voorbehandeld hoeven te worden en van matige kwaliteit zijn. Dit maakt het assay geschikt voor het screenen op grote schaal en vermindert de arbeidsuren en –kosten. Belangrijk bij screening is dat er geen samples die HPA-1a negatief zijn gemist worden. Hiervoor moet de test een 100% sensitiviteit hebben. Deze werd bereikt met nog steeds een erg hoge specificiteit van 99.9% en een fout-HPA-1a negatieve ratio van 0.03 (d.w.z. 3/100 samples geïdentificeerd als HPA-1a negatief zullen een HPA-1a positief genotype hebben).

In de huidige zorg, waarbij consumentisme steeds prominenter aanwezig is en de patiënt centraal staat, is het des te belangrijker dat een potentieel screeningsprogramma acceptabel is voor de doelgroep. In *hoofdstuk 8* beschrijven we een cross-sectionele vragenlijststudie bij gezonde zwangere vrouwen, om hun mening over een eventueel toekomstige HPA-screening naar FNAIT te onderzoeken. Hierbij maakten we gebruik van een gevalideerd model (Multidimensional Measurement of Informed Choice), waarbij zowel de mening/houding als de kennis en de uptake, en daarmee de geïnformeerde keuze, werden bepaald. Het bleek dat de houding van zwangere vrouwen ten opzichte van eventuele HPA-screening enorm positief was (91%) en gebaseerd was op adequate kennis bij 94%. In totaal werd er door 87% van de vrouwen een geïnformeerde keuze gemaakt, wat inhield dat hun keuze om wel of niet deel te nemen aan de screening gebaseerd was op adequate kennis en overeenkwam met hun houding (wel/niet positief). We zagen dat er significant minder geïnformeerde keuzes werden gemaakt in een kleine groep vrouwen die van niet-Europese afkomst waren. Dit benadrukt dat het in de toekomst belangrijk is om voorlichting te laten aansluiten bij de achtergrond, cultuur en taal van de zwangere vrouw.

In *hoofdstuk 9* beschrijven we de voorlopige resultaten na 10 maanden HIP-studie. Gedurende deze periode werden er 40.945 zwangere vrouwen getypeerd voor HPA-1a, waarvan er 986 (2.4%) HPA-1a negatief bleken te zijn. Van alle HPA-1a negatieve zwangere vrouwen gaven 263 (27%) toestemming voor deelname aan de HIP-studie. De antistofscreening in deze groep leverde de detectie van 24 samples met anti-HPA-1a antistoffen op (9.2%), waarvan er 4 uiteindelijk leidden tot klinisch relevante FNAIT. Hierbij was er sprake van een ernstige hersenbloeding die op een echo bij 29 weken zwangerschap werd ontdekt en uiteindelijk leidde tot het besluit om een late zwangerschapsafbreking bij 34 weken te verrichten. De andere drie gevallen hadden als uiting van FNAIT milde bloedingssymptomen, één pasgeborene had een cefalhematoom (een onderhuidse bloeduitstorting op het hoofd) en de andere twee kinderen hadden diffuus verspreide blauwe plekken en petechiën.

In dit proefschrift wordt belangrijke bewijs geleverd dat gebruikt kan worden bij het beoordelen van de W&J criteria voor screening. Een discussie en interpretatie van dit bewijs wordt gegeven in *hoofdstuk 10*. Daarnaast beschrijven we de mogelijkheid van specifieke interactie van anti-HPA-1a antistoffen met endotheelcellen en syncytiotrophoblastcellen van de placenta. Deze relatief nieuwe inzichten leiden mogelijk tot een vergroting van het klinische spectrum van FNAIT en tot een mogelijke nieuwe marker en voorspeller van het identificeren van zwangerschappen met een hoog risico op bloedingen. Als laatste stellen we een mogelijk screening scenario voor en bespreken welke informatie er nog benodigd is in het debat over het implementeren van HPA-screening tijdens de zwangerschap in Nederland, om de klinische gevolgen van FNAIT te voorkomen.

