



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: the proof of the pudding is in the eating

Vos, T.W. de

Citation

Vos, T. W. de. (2023, April 13). *Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: the proof of the pudding is in the eating*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3593976>

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/1887/3593976>

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

NEDERLANDSE SAMENVATTING

OVERZICHT EN DOEL VAN DIT PROEFSCHRIFT

Foetale en neonatale alloïmuun trombocytopenie (FNAIT) is de meest voorkomende oorzaak van trombocytopenie bij aterm pasgeborenen. De klinische presentatie varieert van een asymptomatische trombocytopenie tot ernstige orgaanbloedingen. De meest gevreesde complicatie bij FNAIT is een hersenbloeding, omdat deze vaak leidt tot ernstige hersenschade en daarmee ontwikkelingsproblemen of perinatale sterfte. FNAIT ontstaat als er een verschil bestaat tussen het humaan bloedplaatjes antigeen (HPA) van moeder en kind en het immuunsysteem van de moeder dit verschil heeft herkend. Dit kan leiden tot een immuunrespons met vorming van antistoffen gericht tegen het HPA. Tijdens de zwangerschap worden IgG-antistoffen actief van de moeder naar het kind getransporteerd. Zo komen ook antistoffen gericht tegen de HPA op de bloedplaatjes van de ongeboren baby in de bloedsomloop van de baby terecht. Deze antistoffen binden vervolgens aan de bloedplaatjes van de ongeboren baby, waardoor deze worden afgebroken. Dan ontstaat er een tekort, trombocytopenie genoemd. Omdat sommige HPA's ook voorkomen op andere soorten cellen dan bloedplaatjes, zoals endotheelcellen en cellen van de placenta, kunnen HPA-antistoffen mogelijk ook leiden tot schade aan het endotheel (vaatwand) en de placenta. Wellicht leidt de combinatie van foetale/neonatale trombocytopenie en interactie van HPA-antistoffen met endotheelcellen tot een verhoogd bloedingsrisico bij de foetus en pasgeborene.

In de witte bevolking wordt in 78% van de gevallen FNAIT veroorzaakt door antistoffen gericht tegen HPA-1a en in 9% door antistoffen gericht tegen HPA-5b. Momenteel wordt bij de meeste kinderen met FNAIT deze diagnose pas na de geboorte gesteld, wanneer (huid)bloedingen worden waargenomen of trombocytopenie als toevallsbevinding wordt ontdekt. Bij deze kinderen worden vaak bloedplaatjestransfusies toegediend om het risico op bloedingen te verminderen. Het risico op het ontwikkelen van een hersenbloeding het grootste is tijdens de zwangerschap, daarom verdient het de voorkeur om al tijdens de zwangerschap een behandeling te starten. In Nederland krijgen HPA-geïmmuniseerde vrouwen die eerder een kind met FNAIT kregen, in de vervolgzwangerschap een behandeling met intraveneuze immunoglobulines (IVIg). Als met een prenatale screening zwangerschappen met een risico op FNAIT zouden worden geïdentificeerd, kan tijdig een antenatale behandeling worden gestart, wat het risico op een hersenbloeding vermindert.

De invoering van screening op bevolkingsniveau, zoals een prenatale screening, ter voorkoming van bloedingen bij FNAIT moet zorgvuldig worden afgewogen. In 1968 publiceerden Wilson en Jungner (W&J) tien criteria als leidraad voor de invoering van screening op bevolkingsniveau (Figuur 1). Wanneer screening op HPA antistoffen tijdens de zwangerschap wordt afgewogen op basis van deze tien criteria is voor vier criteria voldoende kennis aanwezig. Echter voordat kan worden besloten over de invoer van een

screening is meer gedegen onderzoek nodig op het gebied van zes criteria: belangrijk gezondheidsprobleem (W&J punt 1 in figuur 1), geaccepteerde behandeling (W&J punt 2), geschikte test (W&J punt 5), natuurlijk beloop (W&J punt 7), wie te behandelen (W&J punt 8) en de kosten-batenanalyse (W&J punt 9).

Het doel van het onderzoek beschreven in dit proefschrift is het verzamelen van kennis op het gebied van deze zes criteria, om zo een beslissing te kunnen maken over de invoer van een screening op HPA-1a-antistoffen tijdens de zwangerschap.

1. De op te sporen ziekte moet een belangrijk gezondheidsprobleem zijn.
2. Er moet een algemeen aanvaarde behandelingsmethode voor de ziekte zijn.
3. Er moeten voldoende voorzieningen voorhanden zijn voor diagnose en behandeling.
4. Er moet een herkenbaar latent of vroeg symptomatisch stadium van de ziekte zijn.
5. Er moet een betrouwbare opsporingsmethode bestaan.
6. De opsporingsmethode moet aanvaardbaar zijn voor de bevolking.
7. Het natuurlijke verloop van de op te sporen ziekte moet bekend zijn.
8. Er moet overeenstemming bestaan over de vraag wie behandeld moet worden.
9. De kosten van opsporing, diagnostiek en behandeling moeten in een acceptabele verhouding staan tot de kosten van de gezondheidszorg als geheel.
10. Het proces van opsporing moet een continu proces zijn en niet een eenmalig project.

FIGUUR 1. Criteria voor verantwoorde screening (Wilson and Jungner, 1968)

NATUURLIJK BELOOP VAN ANTI-HPA-1a-GEMEDIEERDE FNAIT

In **hoofdstuk 2** beschrijven we de onderzoeksopzet van de HIP-studie (HPA-screening In Pregnancy). Het doel van deze studie is om ontbrekende kennis te vergaren over het natuurlijk beloop van de ziekte en over de identificatie van zwangerschappen met een hoog risico op ernstige ziekte. Rhesus (Rh)D-negatieve en Rhc-negatieve zwangere vrouwen die deelnamen aan het landelijke prenatale screeningsprogramma voor erythrocytenimmunisatie in de 27e week van de zwangerschap, kwamen in aanmerking voor deelname aan ons onderzoek. Aan deze vrouwen werd toestemming gevraagd voor opslag van restmateriaal en voor opvragen van klinische gegevens bij hun zorgverleners. Na het verrichten van een HPA-1a-typing werd restmateriaal opgeslagen. HPA-1a-negatieve vrouwen en een controlegroep van HPA-1a-positieve vrouwen (verhouding 1:3) werden geïncludeerd in ons onderzoek. De HPA-1a-status van de moeder werd niet teruggekoppeld aan zorgverleners en/of de onderzoekers. Na de uitgerkende datum werden de zorgverleners verzocht de klinische gegevens van de moeders en de pasgeborenen in te voeren in een elektronische databank. Tevens werd een antistofscreening verricht met het opgeslagen restmateriaal. Na het verzamelen van klinische gegevens en de uitkomsten van de laboratoriumbepalingen werden de klinische gegevens gekoppeld aan de HPA-1a-antistof screeningsresultaten en de uitkomsten van de HPA-1a geïmmuniseerde zwangerschappen vergeleken met een controlegroep van HPA-1a positieve zwangerschappen. Met deze studieopzet biedt de HIP-studie een unieke mogelijkheid om de incidentie van klinisch detecteerbare FNAIT en

risicofactoren voor HPA-1a-immunisatie of ernstige bloedingscomplicaties te beoordelen zonder tussenkomst van de foetale behandeling.

De resultaten van de HIP-studie worden beschreven in **hoofdstuk 3**. In totaal was 2,43% (3.722/153.106) van de zwangere vrouwen HPA-1a-negatief. HPA-1a antistoffen werden gedetecteerd in 9,3% van de zwangerschappen van de HPA-1a-negatieve vrouwen (85/913 zwangerschappen, 32 vrouwen werden tweemaal geïnccludeerd). In totaal werden 81 HPA-1a-geïmmuniseerde en incompatibele zwangerschappen, 820 HPA-1a-negatieve niet-geïmmuniseerde zwangerschappen en 2.704 HPA-1a-positieve zwangerschappen meegenomen in de analyse. Bij één (1,2%, 1/81) geïmmuniseerde zwangerschap werd een ernstige hersenbloeding vastgesteld op de prenatale echo bij een zwangerschapsduur van 29 weken. Na aanvullende beeldvorming en multidisciplinair overleg werd een late zwangerschapsafbreking uitgevoerd bij 34 weken. Bij drie pasgeborenen (3,7%, 3/81) werd na de geboorte een milde bloeding vastgesteld (twee hadden hematomen, één had een slijmvliesbloeding). Bovendien vonden we dat neonaten van HPA-geïmmuniseerde zwangerschappen vaker te vroeg (< 37 weken) geboren werden (15%, 12/81) in vergelijking met neonaten van HPA-1a-positieve vrouwen (5%, 132/2749). Het gemiddelde geboortegewicht van neonaten van geïmmuniseerde vrouwen was lager (3271 ± 631) in vergelijking met neonaten van HPA-1a-positieve vrouwen (3459 ± 545). Het aandeel vrouwen die voor het eerst zwanger waren (primigravida) was vergelijkbaar tussen geïmmuniseerde, niet-geïmmuniseerde en HPA-1a-positieve zwangerschappen (respectievelijk 32%, 37% en 34%). Op basis hiervan concluderen we dat een eerdere zwangerschap geen risico is voor antistofvorming.

Eerder werd gedacht dat incidentie van grote bloedingen in andere screeningstudies werd onderschat omdat na terugkoppeling van resultaten van de antistofscreening aan vrouwen en zorgverleners een behandeling werd gegeven aan vrouwen en/of neonaten. Onze resultaten wijzen erop dat er geen sprake was van onderschatting, aangezien het percentage ernstige bloedingen (1,2%) in onze studie lager is, maar in lijn met de gecombineerde cijfers van eerdere studies (1,4%). Samengevat vonden wij dat de incidentie van ernstige bloedingen bij FNAIT 1 op 913 HPA-1a-negatieve zwangerschappen is, wat neerkomt op 11 van de 10.000 HPA-1a-negatieve zwangerschappen.

Naast de klassieke symptomen van FNAIT, zoals bloedingscomplicaties en trombocytopenie, wordt verondersteld dat HPA-1a-antilichamen ook kunnen binden aan de placenta, waardoor schade aan de placenta ontstaat. In **hoofdstuk 4** beschrijven we een onderzoek naar tekenen van schade aan de placenta bij FNAIT. Wij includeerden 23 placenta's waarvan 9 (14 samples) van nieuw gediagnosticeerde FNAIT en 14 (21 samples) placenta's van zwangerschappen waarbij de moeder bekend was met FNAIT vanuit een eerdere zwangerschap en behandeling met intraveneuze immuunglobuline (IVIg) werd gegeven. Als controles werden 20 placenta's van ongecompliceerde zwangerschappen geïnccludeerd. Met behulp van

immunohistochemie werd de aanwezigheid van complement-activeringsmarkers (C1q, C4d, SC5b-9 en mannose-bindend lectine) bekeken. Twee onderzoekers scoorden, geblindeerd voor mogelijke problematiek, de aanwezigheid van de complement-activatiemarkers. Twee ervaren placentapathologen scoorden, eveneens geblindeerd, de histopathologie van volgens de Amsterdamse criteria. Een hogere mate van C4d-depositie was aanwezig op de syncytiotrofoblast bij placenta's van nieuw gediagnosticeerde FNAIT (10/14 samples) in vergelijking met placenta's van antenataal met IVIg behandelde FNAIT (2/21 samples) en gezonde controles. Vier (44%) placenta's bij nieuw gediagnosticeerde FNAIT en vijf (36%) placenta's uit de antenataal met IVIg behandelde FNAIT groep vertoonden een vertraagde rijping van de placenta, vergeleken met één in de controlegroep. Bij drie placenta's uit de nieuw gediagnosticeerde FNAIT groepen een kind met geboortegewicht onder het tiende percentiel, zagen we zowel C4d-depositie als laaggradige villitis van onbekende oorzaak. Op basis van bovengenoemde resultaten concluderen we dat er meer klassieke complementactivatie is waar te nemen in placenta's van zwangerschappen gecompliceerd waren door HPA-1a immunisatie zonder antenatale behandeling. Deze complementactivatie kan de ontwikkeling van de placenta schaden en past bij de observatie dat HPA-1a-immunisatie gepaard kan gaan met een verlaagd geboortegewicht.

KLINISCHE RELEVANTIE VAN HPA-5b-ANTILICHAMEN

Hoofdstuk 5 betreft een retrospectieve cohortstudie waarin de klinische uitkomsten van HPA-1a- en HPA-5b-gemedieerde FNAIT worden beschreven. Vanwege de hoge prevalentie van anti-HPA-5b bij zwangere vrouwen (1,8%), kan de detectie van anti-HPA-5b bij moeders van kinderen die verdacht worden van FNAIT een toevalsbevinding zijn. Op basis van de prevalentie van HPA-5b antistoffen en HPA incompatibiliteit werd onderzocht anti-HPA-5b een toevalsbevinding zou kunnen zijn. Ons cohort bestond uit 1.864 vrouwen waarbij FNAIT-diagnostiek werd ingezet. In 161 gevallen werd anti-HPA-1a aangetoond (8,6%) en in 60 gevallen anti-HPA-5b (3,2%). Anti-HPA-5b werd 1,8 keer zo vaak gedetecteerd bij zwangerschappen die verdacht werden van FNAIT in vergelijking met de prevalentie bij niet geselecteerde zwangere vrouwen (3,2% versus 1,8%). Het percentage ernstige bloedingen bij aanwezigheid van anti-HPA-1a (11%, 14/126) was vergelijkbaar met het percentage ernstige bloedingen bij de aanwezigheid van anti-HPA-5b (10%, 4/40). In de groep zwangerschappen met een verdenking op FNAIT, was bij alle vrouwen met HPA-1a antistoffen het kind HPA-1a positief. Bij vrouwen met anti-HPA-5b had 79% (38/48) van de vrouwen een HPA-5b-positief kind, waarbij we in slechts 52% van de gevallen een HPA-5b incompatibiliteit zouden verwachten wanneer anti-HPA-5b een toevalsbevinding zou zijn. Omdat anti-HPA-5b 1,8 keer vaker vastgesteld werd dan in een niet geselecteerd zwangere populatie en het percentage HPA-5b incompatibiliteit hoger was dan verwacht zou worden op basis van toeval konden wij niet uitsluiten dat anti-HPA-5b geassocieerd is met FNAIT.

NEONATALE BEHANDELING

Postnatale behandeling is gericht op het verminderen van het risico op bloedingen bij pasgeborenen met FNAIT. De behandeling is gebaseerd op beperkt wetenschappelijk bewijs en het is momenteel niet bekend welke behandelingen in andere behandelcentra worden gegeven. In **hoofdstuk 6** wordt een internationale multicenterstudie beschreven naar de postnatale behandeling en uitkomst van levend geboren kinderen met FNAIT (2010-2020). In totaal werden 389 neonaten geïncludeerd uit Australië (n = 74), Noorwegen (n = 56), Slovenië (n = 19), Spanje (n = 55), Zweden (n = 31), Nederland (n = 138) en de Verenigde Staten (n = 16). Bij een kwart van de pasgeborenen (24%, 92/380) werd extreme trombocytopenie vastgesteld (trombocytengetal $< 10 \times 10^9/L$). Ernstige hersenbloedingen werden vastgesteld bij 6% van de neonaten met FNAIT (22/389). Bij 53% van de neonaten werden bloedplaatjestransfusies toegediend (207/389), hetzij een willekeurige bloedplaatjestransfusie (43%, 88/207), een bloedplaatjestransfusie waarbij werd geselecteerd op het humaan plaatjes antigeen (HPA) (41%, 85/207), of beide soorten transfusies (17%, 35/207). De mediane toename van bloedplaatjes na willekeurige en speciaal geselecteerde bloedplaatjestransfusies was respectievelijk $59 \times 10^9/L$ (IQR 35 - 94) en $98 \times 10^9/L$ (IQR 67 - 134) ($P < 0,0001$). Onze gegevens suggereren dat speciaal geselecteerde transfusies leiden tot een hogere toename van het aantal bloedplaatjesgetallen. Of deze behandeling ook leidt tot een verminderd risico op bloedingen is onbekend. Het gebruik van speciaal geselecteerde transfusies verschilde tussen centra, in sommige centra werden geen geselecteerde transfusies toegediend en in sommige centra in 62% van de gevallen. Aanvullende postnatale IVIg-behandeling werd gegeven in 29% van de gevallen (110/389), variërend tussen centra van in 12% van de gevallen tot in 63% van de gevallen. Wij concluderen dat de postnatale behandeling tussen de centra sterk varieert. Onze studie benadrukt de noodzaak van toekomstige onderzoek waarin de effecten van de postnatale behandelingen bij FNAIT worden vergeleken.

UITKOMSTEN OP LANGE TERMIJN

Kennis over de langetermijnuitkomsten van kinderen met FNAIT is cruciaal om adequate nazorg te kunnen bieden en om de mogelijke voor- en nadelen van de invoering van een FNAIT-screeningsprogramma en antenatale en postnatale behandeling te kunnen beoordelen. In **hoofdstuk 7** evalueerden we de langetermijnontwikkeling van kinderen met FNAIT. Kinderen werden uitgenodigd voor cognitief en neurologisch onderzoek. Gedragsvragenlijsten werden ingevuld en schoolrapporten werden aangeleverd door ouders. Een samengestelde uitkomstmaat werd gebruikt, onderverdeeld in mild tot matige en ernstige ontwikkelingsproblemen. In totaal werden 44 kinderen geïncludeerd op een mediane leeftijd van 12 jaar. Bij 14% (5/36) van de kinderen werd een ernstige hersenbloeding vastgesteld. 7% (3/44) van de kinderen hadden ernstige ontwikkelingsproblemen, twee van deze kinderen hadden een ernstige hersenbloeding en één kind werd gediagnostiseerd met een laaggradige hersenbloeding en perinatale asfyxie. Bij 25% (11/44) van de kinderen werden milde-tot-matige ontwikkelingsproblemen vastgesteld. Eén kind had een ernstige

hersensbloeding, acht kinderen hadden geen hersensbloeding en bij twee kinderen werd geen beeldvorming van de hersenen verricht. In totaal was 16% (8/46) van de kinderen overleden of had ernstige problemen. Vier kinderen (9%) volgden speciaal onderwijs, waarvan drie met ernstige ontwikkelingsproblemen en één met milde tot matige ontwikkelingsproblemen. De gedragsprobleemscores waren vergelijkbaar met de Nederlandse normscores. Op basis van de resultaten van deze studie concluderen wij dat kinderen die nieuw gediagnosticeerd worden met FNAIT een verhoogd risico lopen op neurologische ontwikkelingsproblemen op lange termijn, ook kinderen zonder hersensbloeding.

Om bij vervolgzwangenschappen hersensbloedingen bij het (ongeboren) kind te voorkomen wordt tijdens de zwangerschap IVIg toegediend aan de zwangere vrouw. Kennis over de langetermijntoekomst van kinderen waarvan de moeder tijdens de zwangerschap behandeld werd met IVIg ontbreekt. In **hoofdstuk 8** evalueren we de langetermijntoekomst van deze kinderen. Er werd gebruik gemaakt van dezelfde onderzoeksopzet als in hoofdstuk 7. In totaal werd 82% (41/50) van de kinderen die in aanmerking kwam voor ons onderzoek geïncludeerd. De mediane leeftijd was 9 jaar. Geen van de kinderen had ernstige ontwikkelingsproblemen. De incidentie van milde tot matige ontwikkelingsproblemen was 14% (6/41, 95% betrouwbaarheidsinterval: 6%-29%). Bij twee kinderen (5%) werd een ernstige hersensbloeding vastgesteld: bij één antenataal voor de start van IVIg en bij de ander één dag na de geboorte. Bij beide kinderen werden geen ontwikkelingsproblemen vastgesteld. De resultaten in dit hoofdstuk laten zien dat de langetermijntoekomst van kinderen van wie de moeders voor FNAIT werden behandeld met IVIg vergelijkbaar is met de ontwikkeling van kinderen in de algemene bevolking.

KOSTENEFFECTIVITEIT

Gesteld wordt dat screening op HPA-1a gerichte antistoffen tijdens de zwangerschap tijdige interventie met antenatale behandeling mogelijk maakt, wat de ontwikkeling van een ernstige hersensbloeding kan voorkomen. Aangezien de incidentie van ernstige hersensbloedingen door FNAIT laag is, is de beoordeling van de kosteneffectiviteit van het toevoegen van screening op anti-HPA-1a aan het bestaande prenatale screeningsprogramma relevant voor de besluitvorming. In **hoofdstuk 9** werden de levenslange kosten en effecten van prenatale screening op bloedplaatjesantistoffen vergeleken met de situatie zonder screening in Nederland. Dit werd gedaan door een beslissingsanalysemodel te ontwikkelen. De modelparameters werden gebaseerd op literatuur en advies van medici, gezondheidseconomen en epidemiologen. De resultaten laten zien dat toevoeging van screening op HPA-1a aan het huidige prenatale screeningsprogramma in Nederland zal leiden tot extra kosten van 4,7 miljoen euro per jaar, tegenover een winst van 226 *quality-adjusted life years* (QALY) per jaar. De incrementele kosteneffectiviteitsratio bedroeg 20.782 euro per gewonnen QALY. Op basis van dit model concluderen wij dat prenatale screening op anti-HPA-1a kosteneffectief kan zijn.

CONCLUSIE

FNAIT leidt tot ernstige bloedingen bij ongeboren kinderen in 11 op 10.000 HPA-1a-negatieve zwangerschappen, met een hoog risico op ontwikkelingsstoornissen. In **hoofdstuk 10** toetsen we invoer van een landelijke screening op HPA-1a-bloedplaatjesantistoffen tijdens de zwangerschap aan de hand van de eerder genoemde criteria van Wilson en Junger (Figuur 1), waarvoor we gebruik maken van de in dit proefschrift beschreven nieuw opgedane kennis. Op basis van deze evaluatie concluderen wij dat een landelijke screening op anti-HPA-1a tijdens de zwangerschap gerechtvaardigd lijkt. Op dit ogenblik zijn er twee punten waarvoor aanvullend bewijs of onderzoek nodig is voordat een screening op HPA-1a-bloedplaatjesantistoffen tijdens de zwangerschap ter preventie van FNAIT definitief kan worden ingevoerd. Ten eerste kan het risico op ernstige ziekte momenteel alleen worden ingeschat op basis van een kwantificering van de antistoffen. Er zouden nieuwe diagnostische tests moeten worden ontwikkeld om de te behandelen groep te verkleinen. Ten tweede moet de effectiviteit van IVIg in het voorkomen van bloedingen bij eerste geïmmuniseerde zwangerschappen worden aangetoond. Met een proefimplementatie van screening op HPA-1a-antistoffen kan de benodigde kennis over deze twee vraagstukken worden verkregen; zo kan de praktijk de antwoorden uitwijzen.

The proof of the pudding is in the eating.