

Opsætning af screeningsprogram i Danmark for føtal og neonatal alloimmun trombocytopeni

Caroline Madsen¹, Kira Philipsen Prahm², Cecilia Nilsson³, Lars Henning Pedersen⁴, Morten Hanefeld Dziegiel⁵ & Morten Hedegaard⁶

STATUSARTIKEL

- 1) Gastroenheden, Kirurgisk Sektion, Herlev Hospital
- 2) Gynækologisk Klinik, Rigshospitalet
- 3) Gynækologisk-obstetrisk Afdeling, Herlev Hospital
- 4) Institut for Klinisk Medicin, Aarhus Universitet
- 5) Blodbanken, Rigshospitalet
- 6) Obstetrisk Klinik, Rigshospitalet

Ugeskr Læger
2018;180:V03170211

Formålet med denne artikel om føtal og neonatal alloimmun trombocytopeni (FNAIT) er at give en kort indføring i sygdomsmekanisme, incidens og diagnostik samt at diskutere og skitsere muligheden for et fremtidigt nationalt screeningsprogram for FNAIT. I andre europæiske lande har der i de seneste år været stor interesse for et FNAIT-screeningsprogram, herunder i Holland og Norge, hvorfra man har bidraget med større undersøgelser [1].

FNAIT er den hyppigste årsag til svær føtal og neonatal trombocytopeni og en væsentlig årsag til intracerebral blødning (ICH) hos et i øvrigt raskt, nyfødt barn [2]. Hyppigheden af FNAIT skønnes at være 1:1.000-2.500 hos nyfødte børn [1, 3-5]; hvilket svarer til 24-60 FNAIT-tilfælde årligt i Danmark. FNAIT kan sammenlignes med rhesus (Rh)-immunisering, men i modsætning hertil forekommer FNAIT i 9-24% af tilfældene allerede i første svangerskab [6].

FNAIT – IMMUNISERING OG KLINISKE KONSEKVENSER

Blandt kaukasider skyldes 75-80% af FNAIT-tilfældene immunisering rettet mod trombocyttypen humant blodpladeantigen (HPA)-1a [7, 8]. Sygdomsmekanismen er analog til hæmolytisk sygdom hos nyfødte, f.eks. Rh-immunisering, hvor føtale erythrocytter ødelægges af moderens erythrocyt-antistoffer. Omkring 2,1% af nordeuropæerne er HPA-1a-negative, og ca. 10% af dem menes at være blevet immuniseret i fostertilstanden [1, 9]. Immunisering og udvikling af antistoffer (anti-HPA-1a) opstår, hvis moderen er HPA-1a-negativ,

og fostret har den hyppige type HPA-1a-positiv (98% af alle individer). Maternelle HPA-1a-antistoffer kan passere placenta og binde føtale HPA-1a-positive trombocytter og resultere i føtal trombocytopeni.

Udvikling af klinisk vigtigt antistof er betinget af, at kvinden tillige har vævstypen HLA-DRB3*0101, som forekommer hos 30%. Hos hver tredje (31%) [1] af disse immuniserede gravide udvikles der betydende antistoffer, som giver svær FNAIT. Dette er formentligt en undervurdering, da man i de studier, som estimeret bygger på, har interverneret over for de immuniserede kvinder [1]. Høje antistoftitre kan medføre alvorlig trombocytopeni, og den nyfødte kan få petekker, hæmatomer og sjældnere slimhindeblødninger. Klinisk relevante udfald er ICH og død. ICH med neurologiske følger og 30% mortalitet opstår i 10-30% af FNAIT-tilfældene [1, 10]. Flere studier viser, at hovedparten af tilfældene af ICH allerede opstår intrauterint [1, 5, 7, 11], og de fleste tilfælde opdages i 26.-34. graviditetsuge [12, 13]. I Danmark skønnes ICH, der er forårsaget af FNAIT, årligt at ramme 4-6 nyfødte [5] og forårsage ét dødsfald.

OPFYLDES WHO'S KRITERIER FOR ETABLERING AF ET SCREENINGSPROGRAM FOR FNAIT?

De oprindelige WHO-kriterier for screeningsprogrammer fra 1968 [14] er senere blevet tilpasset bl.a. pga. nye teknologiske muligheder, f.eks. genetisk screening og en generel ændret holdning til screening [15]. FNAIT-screening kan med fordel vurderes ud fra de reviderede kriterier [16]. Kriterierne er på engelsk og bringes her i forfatterens egen oversættelse:

1. Screeningsprogrammet skal være rettet mod et anerkendt problem

Børn, der rammes af ICH pga. FNAIT, kan få svære neurologiske skader (14-16%) og behov for livslang støtte, mens andre nyfødte (1-7%) vil dø [1, 10, 11]. Derudover vil der være et ukendt antal tilfælde af intrauterin fosterdød pga. FNAIT. Da der på nuværende tidspunkt ikke screenes for FNAIT, opdages tilstanden oftest umiddelbart ved fødslen eller i timerne efter pga. ovennævnte fund eller i forbindelse med ultralydskanning af fostret, hvor der konstateres ICH. Den endelige diag-

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Maternelle antistoffer rettet mod fosterets trombocytter kan forårsage intracerebral blødning hos et i øvrigt raskt barn.
- ▶ Screening er en mulighed på den blodprøve, der som led i den eksisterende svangrekontrol tages i første trimester.
- ▶ Profylaktisk behandling med immunglobuliner hos risikogravide kan mindske alvorlige komplikationer hos fosteret, bl.a. intracerebrale blødninger.

nose stilles ved påvisning af maternelle HPA-antistoffer rettet mod barnets/fosterets trombocytter. En forebyggende indsats kan derfor først igangsættes ved kvindens næste graviditet. Det foreslåede screeningsprogram vil gøre det muligt at opspore de gravide, hvis fostre er i risiko, hvilket vil være mere effektivt end den nuværende anamnesticke og retrospektive risikoidentifikation [17]. I **Tabel 1** vises et økonomisk overslag over programmet.

I Danmark tilbydes der allerede antenatal screening for Rh-immunisering og postnatal screening for 17 forskellige sjældne medfødte sygdomme (hælbloodprøven). Screening for FNAIT vil imødekøbe et anerkendt behov, da det har vist sig muligt at reducere morbiditet og mortalitet [9], og det forventes, at man ved screening vil kunne eliminere både alle tilfælde af FNAIT-betinget ICH blandt nyfødte børn og et ukendt antal tilfælde af intrauterin fosterdød.

2. Formålet med screeningen skal være defineret fra start

Formålet med screeningen er at identificere de graviditeter, hvor fosteret er i risiko for at udvikle FNAIT, så den profylaktiske behandling med immunglobuliner (IVIG) kan iværksættes med henblik på at mindske alvorlige komplikationer, primært ICH.

3. Der skal være en veldefineret målgruppe

Målgruppen er alle gravide kvinder i Danmark. I sidste ende er det især fosteret/barnet, der får fordel af screening og de profylaktiske tiltag.

I Danmark er der årligt ca. 60.000 fødsler. Alle gravide skal tilbydes screening for HPA-1a (**Figur 1**), hvilket kan gøres med en genetisk test baseret på maternelt DNA i førstetrimesterblodprøven.

De HPA-1a-negative gravide (2,1%, 1.260 gravide) skal efterfølgende testes for vævstypen HLA-DRB3*0101, hvilket kan gøres på samme blodprøve. Ca. 30% af de HPA-1a-negative kvinder vil være HLA-DRB3*0101-positive. Disse 378 gravide (0,63%) skal derpå undersøges for tilstedeværelsen af anti-HPA-1a. Denne antistoftest kan ligeledes foretages på førstetrimesterprøven. Da udviklingen af antistoffer kan forekomme senere i graviditeten, vil der, for at identificere alle immuniserede gravide, være behov for en senere blodprøve til undersøgelse for anti-HPA-1a, f.eks. i graviditetsuge 25, ligesom det er tilfældet hos Rh-negative kvinder. Man kan forvente at finde anti-HPA-1a hos 30% af disse kvinder (0,19%, 113 gravide).

På denne anden blodprøve kan man desuden bestemme fosterets HPA-type. Det gøres ved at teste for cellefrit føtal DNA, der koder for HPA-1a, som cirkulerer i moderens blod [18]. Denne noninvasive test for føtal HPA-type vil vise, at kun ca. 94 gravide rent faktisk har et HPA-1a-positivt foster (0,16% af alle gra-

TABEL 1

Overslag over økonomien ved føtal og neonatal alloimmun trombocytopeni (FNAIT)-screening i Danmark. Udgifter beregnet på forebyggelse af seks tilfælde af intracerebral blødning.

Udgiftspost	Pris/år, mio. kr
Analyser	6
Profylakse med immunglobuliner	17
Total ^a	23

a) En del af denne udgift afholdes allerede, da alle gravide med en anamnestic FNAIT-problematik i dag tilbydes den her skitserede forebyggende behandling.

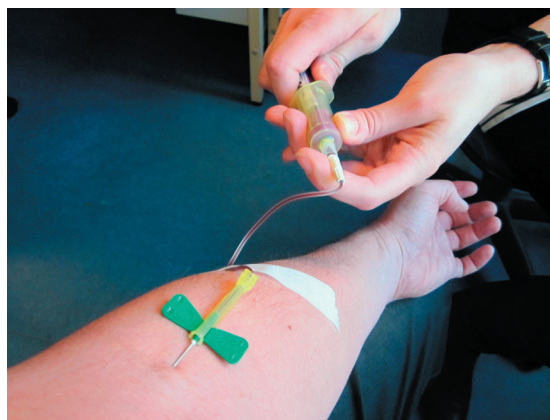
vide). Er fosteret HPA-1a-negativt, er der ingen risiko, og undersøgelserne kan afsluttes.

Af de 94 risikogravide vil 45% have en lav koncentration af HPA-1a-antistoffer (< 3 IE/ml) og ikke behov for FNAIT-profylakse [19]. De resterende gravide i risikogruppen (52 gravide/år, 0,09%) vil blive tilbudt profylakse med IVIG. Enkelte af disse gravide vil i forvejen være kendt i risikogruppen, da de tidligere har født et barn med trombocytopeni, og vil allerede af den grund være kandidater til forebyggende behandling. De anvendte test er pålidelige, og målgruppen kan derfor nemt identificeres.

I et norsk studie har man påvist, at der i en ikke-screenet population blev anvendt mange ressourcer på at opspore FNAIT-tilfælde, men kun få tilfælde (14%) blev opsporet i sammenligning med en situation, hvor alle gravide i populationen blev screenet [20].

4. Der skal være videnskabelig evidens for effektiviteten af screeningsprogrammet

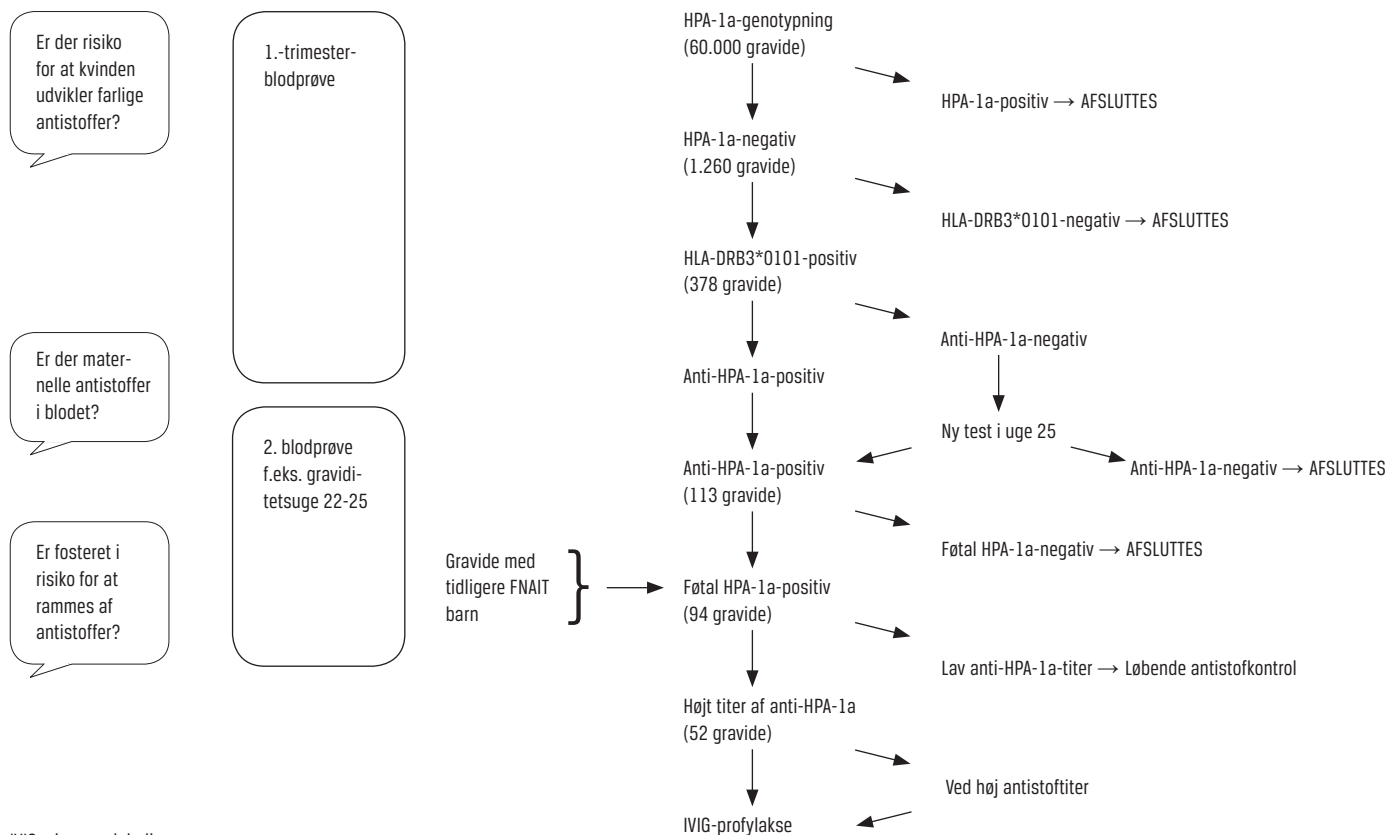
Der findes ikke data fra nationale screeningsprogrammer. Der er evidens bag de enkelte elementer i screeningen. Resultaterne af et norsk studie med 100.448 screenede gravide tyder kraftigt på, at et screeningsprogram er effektivt mht. at identificere risikogravide [9]. De 170 risikogravide fik planlagt kejsersnit 2-4



Screening for føtal og neonatal alloimmun trombocytopeni kan foretages på den blodprøve, der i forvejen tages hos gravide i første trimester.

FIGUR 1

Føtal og neonatal alloimmun trombocytopeni (FNAIT)-screening af gravide. Tallene angiver det anslåede antal gravide, som findes ved landsdækkende screening for forekomsten af immunisering mod humant blodpladeantigen (HPA)-1a.



uger før terminen, og der var forligelige trombocytter reserveret til det nyfødte barn, hvis det havde petekkkier eller trombocytter under $35 \times 10^9/l$. Interventionen reducerede, men eliminerede ikke perinatal død og svære handicap. Noninvasiv behandling med IVIG til gravide er påvist at være 100% effektiv til behandling af FNAIT [21].

5. Programmet skal integrere uddannelse, test af målgruppen, klinisk service og programstyring

Screeningsprogrammet forventes at være nemt at håndtere, eftersom testen for HPA udføres på samme blodprøve som Rh-screening. Det er vigtigt, at information om FNAIT er lettilgængelig for sundhedspersonale og gravide kvinder.

6. Der skal være kvalitetssikring med mekanismer til at minimere potentielle farer ved screening

Kvalitetssikring vil være indbygget i screeningsprogrammet på samme måde som og med erfaring fra Rh-screening. Kvaliteten af programmet afhænger af: 1) Om målgruppen kan nås og er villige til at deltage.

Dette forventes at være tilfældet her, da gravide i Danmark i forvejen inkluderes i antenatale undersøgelser, 2) kvaliteten af de anvendte test. FNAIT-testene er pålidelige i forhold til både genotypning, fænotypning og antistofundersøgelse, og 3) interventionen skal være associeret med minimal risiko, og der skal være konsensus om håndteringen af FNAIT. Der er international konsensus om behandling af HPA-immuniserede gravide med IVIG, men dog ikke om doser og starttidspunkt for behandling i graviditeten. I Danmark har der i 30 år været tradition for at begynde behandlingen i ca. 22. graviditetsuge med 1,2 g IVIG/kg legemsvægt. Behandlingen gentages hver tredje uge frem til forløsning i uge 37-38. I Danmark anvendes der rutinemæssig forløsning ved sectio. Denne behandling har erfaringsmæssigt givet et godt udkomme uden påviste ICH, omend en del af børnene har haft ganske lave trombocytter [22].

7. Programmet skal sikre informeret samtykke, fortrolighed og respekt for autonomi

I Danmark er bestemmelse af Rh-type baseret på sam-

tykke til undersøgelsen. HPA-type- og antistofbestemmelse kan sammenlignes med Rh-screeningen, og man kan overveje at basere den på generel information og aktivt samtykke.

8. Programmet skal fremme lighed og adgang til screening for hele målgruppen

Alle gravide i Danmark tilbydes de samme basissvangersundersøgelser, herunder Rh-screening og, hvis den bliver indført, FNAIT-screening, uden udgifter for den enkelte.

9. Programevaluering skal være planlagt fra start

Indførelse af FNAIT-screening vil være en politisk beslutning, der er godkendt af Sundhedsstyrelsen, og der vil, inden programmet indføres, foreligge planer for monitorering og evaluering.

10. De samlede fordele af screening skal opveje ulemperne

Med screeningsprogrammet vurderes det, at man kan forebygge 4-6 tilfælde af ICH og et dødsfald årligt (*number needed to treat* vil være 9-13, hvis 52 gravide behandles).

Det ultimative mål med screeningsprogrammet er at mindske føtal og neonatal morbiditet og mortalitet, der er relateret til FNAIT. Ved screeningen vil man kunne identificere gravide med en normal, men sjælden, trombocyttype, og i enkelte tilfælde gravide som har udviklet HPA-1a-antistoffer. Hverken trombocyttypen eller antistofferne er skadelige for moderen. HPA-1a-antistofferne forsvinder fra barnets kredsløb i løbet af de første levemåneder, hvorefter den nyfødtes trombocytter normaliseres, og risikoen for blødning elimineres. Behandling med IVIG er forbundet med lav risiko for mor (primært associeret til, at IVIG er et blodprodukt) og barn (bivirkninger er ikke beskrevet) [23], og det antages, at IVIG-behandling giver 100% beskyttelse mod ICH. Indførelse af screening vil medføre behov for planlagt kejsersnit hos de ca. 52 screeningspositive gravide med høje antistoftitre og HPA-1a-positive fostre. Den øgede maternelle morbiditet, der knytter sig til disse indgreb, skal naturligvis indgå i den samlede effekt af programmet.

KONKLUSION

Samlet set vurderes FNAIT-screening at være i overensstemmelse med WHO's kriterier. En vigtig forudsætning er, at evidensen for de enkelte dele af screeningen kan kombineres, så de samlet opfylder kriterium 4. For drer man resultater fra nationale screeningsprogrammer, er FNAIT-screening ikke i overensstemmelse med WHO's kriterier, idet et sådant endnu ikke er gennemført.

FNAIT kan føre til alvorligt handikap og død, hvil-

ket er baggrunden for ønsket om en effektiv forebyggelse. Vi mener, at der samlet er evidens for at arbejde for et nationalt screeningsprogram, tilsvarende den eksisterende Rh-profylakse. Det kunne være som del af et nationalt forskningsprojekt, hvor man løbende evaluerer effekten af screeningsprogrammet.

SUMMARY

Caroline Madsen, Kira Philipsen Prahm, Cecilia Nilsson, Lars Henning Pedersen, Morten Hanefeld Dziegiel & Morten Hedegaard: Establishing a screening programme in Denmark for foetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia
Ugeskr Læger 2018;180:V03170211

Foetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia (FNAIT) can cause cerebral haemorrhage in newborns. FNAIT occurs in women, who do not have the thrombocyte type human platelet antigen (HPA)-1a and are carrying an HPA-1a positive foetus. Maternal antibodies can cause thrombocytopenia in the foetus or newborn. Antenatal screening for FNAIT can easily be integrated in the already existing national screening programme for rhesus immunisation. Prophylactic treatment with immunoglobulines for pregnancies at risk can prevent neonatal complications. We argue, that the WHO criteria for a screening programme for FNAIT are met.

KORRESPONDANCE: Caroline Madsen. E-mail: carolinemadsen@live.dk.

ANTAGET: 9. januar 2018

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 23. april 2018

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Kamphuis MM, Paridaans N, Porcelijn L et al. Screening in pregnancy for fetal or neonatal alloimmune thrombocytopenia: systematic review. *BJOG* 2010;117:1335-43.
2. Burrows RF, Kelton JG. Fetal thrombocytopenia and its relation to maternal thrombocytopenia. *New Engl J Med* 1993;329:1463-6.
3. Pacheco LD, Berkowitz RL, Moise KJ et al. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: a management algorithm based on risk stratification. *Obstet Gynecol* 2011;118:1157-63.
4. Risson DC, Davies MW, Williams BA. Review of neonatal alloimmune thrombocytopenia. *J Paediatr Child Health* 2012;48:816-22.
5. Kamphuis MM, Paridaans NP, Porcelijn L et al. Incidence and consequences of neonatal alloimmune thrombocytopenia: a systematic review. *Pediatrics* 2014;133:715-21.
6. Skogen B, Killie MK, Kjeldsen-Kragh J et al. Reconsidering fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia with a focus on screening and prevention. *Expert Rev Hematol* 2010;3:559-66.
7. Ghevaert C, Campbell K, Walton J et al. Management and outcome of 200 cases of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. *Transfusion* 2007;47:901-10.
8. Davoren A, Curtis BR, Aster RH et al. Human platelet antigen-specific alloantibodies implicated in 1162 cases of neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Transfusion* 2004;44:1220-5.
9. Kjeldsen-Kragh J, Killie MK, Tomter G et al. A screening and intervention program aimed to reduce mortality and serious morbidity associated with severe neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Blood* 2007;110:833-9.
10. Bussel JB, Zabusky MR, Berkowitz RL et al. Fetal alloimmune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 1997;337:22-6.
11. Spencer JA, Burrows RF. Feto-maternal alloimmune thrombocytopenia: a literature review and statistical analysis. *Aust N Z J Obst Gynaecol* 2001;41:45-55.
12. Tiller H, Kamphuis MM, Flodmark O et al. Fetal intracranial haemorrhages caused by fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: an observational cohort study of 43 cases from an international multicentre registry. *BMJ open* 2013;3:e002490.
13. Delbos F, Bertrand G, Croisille L et al. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: predictive factors of intracranial hemorrhage. *Transfusion* 2016;56:59-66.

14. Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. World Health Organization, 1968.
15. Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp S et al. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. *Bull World Health Organ* 2008;86:317-9.
16. Husebekk A, Killie MK, Kjeldsen-Kragh J et al. Is it time to implement HPA-1 screening in pregnancy? *Curr Opin Hematol* 2009;16:497-502.
17. Tiller H, Husebekk A, Skogen B et al. True risk of fetal/neonatal alloimmune thrombocytopenia in subsequent pregnancies: a prospective observational follow-up study. *BJOG* 2016;123:738-44.
18. Le Toriellec E, Chenet C, Kaplan C. Safe fetal platelet genotyping: new developments. *Transfusion* 2013;53:1755-62.
19. Killie MK, Husebekk A, Kaplan C et al. Maternal human platelet antigen-1a antibody level correlates with the platelet count in the newborns: a retrospective study. *Transfusion* 2007;47:55-8.
20. Tiller H, Killie MK, Skogen B et al. Neonatal alloimmune thrombocytopenia in Norway: poor detection rate with nonscreening versus a general screening programme. *BJOG* 2009;116:594-8.
21. van den Akker ES, Oepkes D, Lopriore E et al. Noninvasive antenatal management of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: safe and effective. *BJOG* 2007;114:469-73.
22. Crighton GL, Scarborough R, McQuilten ZK et al. Contemporary management of neonatal alloimmune thrombocytopenia: good outcomes in the intravenous immunoglobulin era: results from the Australian neonatal alloimmune thrombocytopenia registry. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;24:1-7.
23. Radder CM, de Haan MJ, Brand A et al. Follow up of children after antenatal treatment for alloimmune thrombocytopenia. *Early Hum Dev* 2004;80:65-76.