

Eleonor Tiblad, underläkare, kvinnokliniken (eleonor.tiblad@karolinska.se)

Magnus Westgren, professor i obstetrik, överläkare, Centrum för fostermedicin; båda vid Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge, Stockholm

Fetal neonatal alloimmun trombocytopeni – underdiagnostiserad komplikation

Gemensam handläggningsstrategi saknas

II Fetal neonatal alloimmun trombocytopeni (FNAIT) är en underdiagnostiserad orsak till trombocytopeni hos nyfödda barn och till obstetriska komplikationer som intrauterin fosterdöd (IUD) och intrakraniella blödningar (ICH) hos foster. Diagnostiken försvåras av att cirka hälften av fallen uppstår under första graviditeten, och handläggningen av dessa patienter kännetecknas fortfarande av många frågetecken.

Inkompatibilitet mellan trombocytantigener

FNAIT är resultatet av inkompatibilitet mellan trombocytantigener hos moder och foster. Det finns idag flera så kallade HPA-system (human platelet antigen) identifierade, men man har sett att HPA-1a-antigenet är det som har störst betydelse för immunisering hos kaukasier [1]. Trombocytimmunisering har många likheter med Rh-immunisering hos Rh-negativa mödrar. Modern bildar IgG-antikroppar mot ytantigener på fostrets trombocyter, vilket leder till att dessa destrueras. Skillnaden består i att immuniseringen vid FNAIT kan inträffa redan under första graviditeten, vilket inträffar i ca 50 procent av fallen [1, 2]. En förklaring till detta verkar vara att trofoblasterna i placenta exponerar HPA-antigener och att modern på så vis blir exponerad redan under första graviditeten. Det finns idag ingen profylax mot FNAIT motsvarande anti-D till Rh-negativa kvinnor.

Endast barnet påverkas

Modern påverkas inte av sjukdomen, utan det är barnet som potentiellt skadas. Konsekvenserna kan vara allt från symptomfrihet till petekier och ekkymoser vid födseln och till allvarligare konsekvenser som fetal anemi, ICH och andra blödningar i inre organ, sekundär hydrocefalus, samt IUD. Hur vanliga allvarliga komplikationer som ICH är har diskuterats. Enligt vissa material uppgår frekvensen av ICH till 10–20 procent av fallen, varav hälften sker in utero och övriga i samband med förlossning [1, 3, 4]. Av de intrauterina blödningarna inträffar majoriteten i tredje trimestern, men det finns även beskrivet fall betydligt tidigare.

Underdiagnos på grund av bristande kunskaper

Uppskattningsvis 2,5 procent av gravida kvinnor är HPA-1a-negativa, dvs homozygota för HPA-1b-antigenet (HPA-1b/1b) i stället för HPA-1a, och löper risk att utveckla en immunisering. Typbestämning av trombocyter vid misstänkt

Sammanfattat



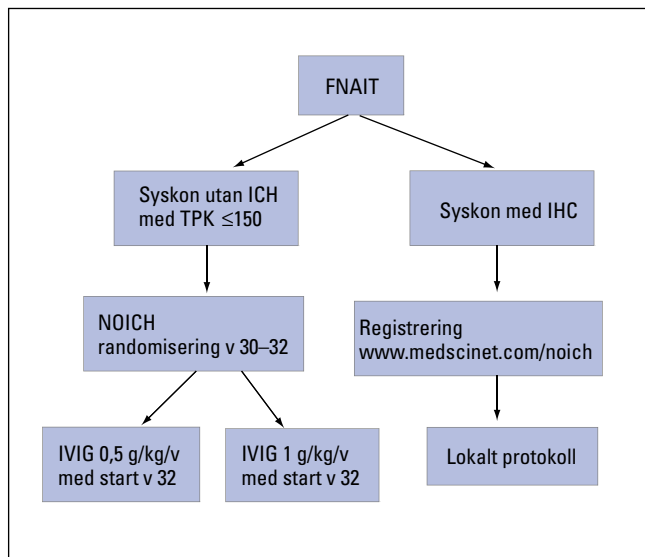
Fetal neonatal alloimmun trombocytopeni (FNAIT) är en underdiagnostiserad orsak till trombocytopeni och blödningskomplikationer hos foster och nyfödda.

Vid FNAIT immuniseras modern mot fostrets trombocytantigener. Antikropparna passerar placenta och orsakar trombocytdestruktion hos fostret med trombocytopeni som följd. Immunisering kan ske redan under första graviditeten, och de allvarligaste konsekvenserna är intrakraniella blödningar och fosterdöd.

Handläggningen av FNAIT har varierat under åren, och vi har fortfarande ingen terapi som är tillfredsställande vetenskapligt belagd. Behandlingen har gått från invasiva ingrepp, med bl a trombocyttransfusioner, till konservativ terapi, med endast immunoglobuliner till modern och sectio vid mycket låga trombocyttal.

Ett europeiskt initiativ har tagits för att genomföra en prospektiv, randomiserad, kontrollerad studie med målet att uppnå bättre kunskaper om prediktiva faktorer för allvarlig sjukdom och utvärdera effekten av olika doser av immunoglobulinbehandling. Studien (NOICH) kommer att starta i januari 2005, och målet är att samtliga fall av FNAIT i landet inkluderas.

FNAIT bör ske av både modern och fadern. Modern testas också för förekomst av HPA-antikroppar. Vid heterozygositet hos fadern (HPA-1a/1b) rekommenderas amniocentes vid 12–15 graviditetsveckor för bestämning av fostrets trombocytantigener med PCR-teknik. Antigeninkompatibilitet mellan moder och foster samt påvisade HPA-1a-antikroppar hos modern säkerställer diagnosen. Man har noterat att endast 6–12 procent av HPA-1a-negativa kvinnor bildar påvisbara antikroppar [5], och FNAIT uppstår vid $\approx 1:1$ 100 gravidite-



Figur 1. Flödesschema för NOICH – europeisk randomiserad multicenterstudie av FNAIT.

ter [5]. Vid en kvinnoklinik med 4 000–5 000 förlossningar per år torde således 4–5 fall av fetomaternell alloimmun trombocytopeni passera årligen. Många av dessa patienter passerar sannolikt odiagnostiserade på grund av bristande kunskaper om sjukdomen hos läkare och barnmorskor. FNAIT upptäcks vanligtvis till följd av att man uppmärksammat ett trombocytopen barn eller till följd av utredning i samband med ovanstående komplikationer. Någon screening förekommer inte idag, även om detta för närvarande diskuteras i några av våra grannländer.

Behandling med immunglobuliner ersätter invasiv terapi

Behandling under graviditeten har under de senaste åren gått från invasiv terapi, innefattande regelbundna kordocenteser med provtagning för trombocytal och trombocytransfusioner vid behov, till en mer konservativ hållning. Allt fler centrum har idag övergått till regelbunden intravenös tillförsel av immunglobuliner till modern (IVIG). Denna behandling ges »blint«, dvs utan att monitorera effekten på fostrets trombocytal.

Syftet med all behandling är att hålla trombocyttal på en säker nivå för att motverka blödningskomplikationer. Allvarlig trombocytopeni med blödningsrisk föreligger vid $TPK < 50 \times 10^9/l$. Om man bedömt risken för allvarlig trombocytopeni som stor har förlossning skett med sectio för att teoretiskt minska risken för ICH. Hypotesen som ligger till grund för att man ger IVIG är densamma som vid erytrocytimmunisering, dvs minskad transplacentär transport av IgG-antikroppar samt blockerad bindning till Fc-receptorer på fetala trombocyter och följaktligen minskad fetal trombocytdestruktion.

Av tradition har patienterna behandlats med 1 g/kg/vecka. Med denna behandling har man uppnått normala trombocytal hos ca 70 procent av barnen. I en ännu inte publicerad rapport från Bussel och medarbetare rapporterar man att man erhållit ett bättre terapivar med 2 g/kg/vecka i fall med allvarlig obstetrisk anamnes. Samtidigt har man i alldeles nyligen publicerade studier från Holland ifrågasatt de höga IVIG-doserna, eftersom man når en mättnad av Fc-receptorerna över placentabarriären med väsentligt lägre doser [6]. Med tanke på den höga kostnaden för behandling med IVIG samt att eventuella biverkningar och negativa effekter för kvinnan och barnet inte är helt klarlagda vore det intressant att utvär-

II Fakta 1

Förslag till handläggning av fetal neonatal alloimmun trombocytopeni

- Vid misstanke om trombocytopeni hos nyfödd görs utredning med typbestämning av föräldrarnas trombocyter samt prov för antikroppar. Speciallaboratorium kontaktas. På modern tas ett helblodsprov samt ett EDTA-rör, på fadern ett EDTA-rör. Om trombocytimmunisering påvisas, fortsatt handläggning enligt nedan.
- Vid efterföljande graviditeter ges IVIG (intravenös tillförsel av immunglobuliner) enligt studieprotokoll (www.medscinet.com/noich). Behandlingen ges blint, dvs utan att monitorera dess effekter på fostrets trombocytal med kordocentes och provtagning.
- Kordocentes för bestämning av fostrets trombocytal kan ha sin plats för att avgöra förlossningssätt och bör utföras i vecka 36–37. Då ingreppet medför en inte obetydlig komplikationsrisk ska provtagning ske under kejsarsnittsberedskap. Trombocyter räknas momentant i samband med ingreppet. Om $TPK < 50 \times 10^9/l$ eller om komplikationer uppstår förlöses kvinnan med akut sectio. Trombocyter ska finnas tillgängliga för transfusion post partum vid eventuell blödningskomplikation eller om barnets trombocytal sjunker under $10 \times 10^9/l$ [10]. Trombocyter för transfusion ska komma från HPA-1a-negativ givare eller bestå av moderns tvättade och bestrålade trombocyter.
- Vid normala trombocytal planeras för spontan vaginal förlossning.
- Kvinnan följs under samtliga graviditeter.
- Alla fall av FNAIT (fetal neonatal alloimmun trombocytopeni) inrapporteras till NOICH-registret på www.medscinet.com/noich.

dera effekten av en lägre dosering. Inga dos-effekt-studier vad gäller FNAIT har hittills genomförts.

Behandlingsstrategier utan tillräcklig vetenskaplig grund

Behandlingsstrategierna har hittills saknat stabil vetenskaplig grund, och handläggningen har varierat mellan olika patienter och olika kliniker. Vid en genomgång av 18 patientfall som handlagts på Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge mellan 1991 och 2001 bekräftas den inkonsekventa handläggning som präglat FNAIT genom åren [7]. Tydligt är att man övergått från en invasiv handläggning, med tidig kordocentes och transfusioner, till en mer försiktig terapi med blind administration av IVIG och endast sen kordocentes för planering av förlossningssätt. Liknande erfarenheter har rapporterats i fler studier under de senaste åren [8]. Hos foster med normal koagulationsförmåga är den beräknade komplikationsrisken vid kordocentes 1–2 procent. Risken ökar dock vid grav trombocytopeni, och om fall med akut sectio och fosterdöd tas med i beräkningen kan den verkliga komplikationsfrekvensen ligga mellan 4 och 6 procent [9]. Därutöver tillkommer risken för sensitisering. Provtagning med kordocentes med bestämning av fostrets trombocytal är dock den enda idag tillgängliga metoden för att bedöma fetal trombocytopeni.

Europeiskt samarbete för ökade kunskaper

I juni 2003 hölls en europeiskt expertmöte på Läkarsällskapet i Stockholm för att diskutera handläggningen av FNAIT. Med på mötet var representanter från ett flertal europeiska länder. Målet med mötet var att få till stånd ett europeiskt samarbete för att samla ytterligare kunskap om FNAIT och uppnå ett starkare vetenskapligt underlag för individuell

riskbedömning och bevisat effektiv behandling. Beslut togs att genomföra en prospektiv, randomiserad, kontrollerad multicenterstudie, där ett flertal europeiska länder ingår. Första delen av den randomiserade studien NOICH (no ICH) kommer att jämföra effekten av olika doser av immunglobulinbehandling på förekomsten av blödningar och låga trombocytal i navelsträngsblod (Figur 1). Studien kommer att starta i januari 2005, och målet är att samtliga fall i landet inkluderas i denna studie. Genom ett europeiskt samarbete finns möjligheten att relativt snabbt samla in data och uppnå ett signifikant statistiskt resultat. I den effektanalys som genomförts av studiekommittén krävs 106 patienter i vardera armen för att uppnå 80 procents effekt. Enligt beräkningarna kommer detta att ta tre år, och randomisering av patienter kommer att fortgå fram till slutet av år 2007. Om tidigare system drabbats av ICH kommer dessa patienter inte att randomiseras inom ramen för studien, då denna grupp är för liten för att inom rimlig tid uppnå det antal patienter som krävs. Patienterna registreras i databasen, men behandlingen lämnas till lokala protokoll. Mer information om studien på <www.medscinet.com/noich>.

Norge ett föregångsland

Under mötet diskuterades även screening med avseende på sjukdomen. Norge har varit ett föregångsland, och man har alldeles nyligen avslutat en prospektiv studie inkluderande 100 000 gravida. I denna studie fann man att en antikropps-koncentration <100 AU innebar ett prediktivt värde på 0,96 att barnet inte hade trombocytopeni medan en antikropps-koncentration >100 AU predicerade förekomst av trombocytopeni med 0,47. I dessa fall har man elektivt förlöst modern med kejsarsnitt, och hittills har man i detta material inte haft något fall av intrauterin död eller blödning som varit relaterad till immuniseringen. Man konkluderar att resultaten ser lovande ut, och man rekommenderar en frivillig screeningverksamhet samt anbefaller helsemyndigheten att ta ställning till om generell screening skall införas. En svårighet med den norska studien är att man jämför med historiska kontroller och att det inte finns en prospektiv kontrollgrupp.

Handläggningen bör centraliseras

Sammanfattningsvis kan sägas att det fortfarande råder osäkerhet om värdet av IVIG-behandling, dess effektivitet, dosering och val av tidpunkt, men man är alltmer överens om att invasiv terapi är alltför riskfylld vid FNAIT. I Europa råder en mer restriktiv hållning avseende farmakologisk terapi och doser än i exempelvis USA, där även kortikosteroider används i terapin. I Fakta 1 ges förslag till handläggning av FNAIT utifrån de kunskaper som finns idag. Med tanke på prevalensen av sjukdomen är det väsentligt att handläggningen av dessa patienter centraliseras till ett fåtal enheter i landet där man har tillräcklig erfarenhet av problematiken.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

1. Mueller-Eckhardt C, Kiefel V, Grubert A, Kroll H, Weisheit M, Schmidt S, et al. 348 cases of suspected neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Lancet* 1989;1:363-6.
2. Kaplan C, Murphy MF, Kroll H, Waters AH. Fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. Antenatal therapy with IvIgG and steroids: more questions than answers. *Br J Haematol* 1998;100:62-5.
3. Radder CM, Brand A, Kanhai HH. Will it ever be possible to balance the risk of intracranial hemorrhage in fetal or neonatal alloimmune thrombocytopenia against the risk of treatment strategies to prevent it? *Vox Sang* 2003;84:318-25.
4. Bussel JB, Berkowitz RL, Lynch L, Lesser ML, Paidas MJ, Huang CL, et al. Antenatal management of alloimmune thrombocytopenia with intravenous gammaglobulin: a randomized trial of the addition of low dose steroid to intravenous gammaglobulin. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1414-23.
5. Williamson LM, Hackett G, Rennie J, Palmer CR, Maciver C, Hadfield R, et al. The natural history of fetomaternal alloimmunization to the platelet-specific antigen HPA-1a(PIA 1, Zwa) as determined by antenatal screening. *Blood* 1998;92:2280-7.
6. Radder CM. Management of fetal alloimmune thrombocytopenia. Leiden: Dept of Obstetrics and Gynecology, University of Leiden; 2004.
7. Tiblad E, Olsson I, Petersson K, Shanwell A, Winiarski J, Wolff K, et al. Experiences with fetomaternal alloimmune thrombocytopenia at a Swedish hospital over a 10-year period. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:803-6.
8. Radder CM, Brand A, Kanhai HH. A less invasive treatment strategy to prevent intracranial hemorrhage in fetal and neonatal thrombocytopenia. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:683-8.
9. Silver RM, Porter TF, Branch DW, Esplin MS, Scott JR. Neonatal alloimmune thrombocytopenia: antenatal management. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1233-8.
10. Elinder G, Bremme C, Olsson I, Shanwell A, Wegelius G, Westgren M, et al. Trombocytopeni hos gravida och nyfödda. Upprop för ett gemensamt vårdprogram. *Läkartidningen* 1995;92:860-4.



=artikeln är referentgranskad