

# Aktuell zur Diagnostik und Therapie der neonatalen Alloimmunthrombozytopenie

## EINLEITUNG

Mütterliche Antikörper gegen humane Plättchenantigene (HPA) auf den Thrombozyten können nach diaplazentarem Transport in den fetalen Blutkreislauf zum Krankheitsbild der fetalen und der neonatalen Alloimmunthrombozytopenie (FNAIT) führen<sup>1</sup>. Die Besonderheit der FNAIT liegt darin, dass die Thrombozytopenie mit einer intrauterinen oder postnatalen intrakraniellen Blutung in 10–20 % der Fälle einhergehen kann, welche zum Tod oder zu bleibenden Spätfolgen führt<sup>2,3</sup>. Daher ist eine rechtzeitige Erkennung und Behandlung der FNAIT sehr wichtig.

## PATHOGENESE

Im Gegensatz zum Morbus haemolyticus neonatorum könnte die FNAIT bereits in der ersten Schwangerschaft auftreten<sup>4</sup>. Drei Hypothesen werden aktuell zur mütterlichen Immunisierung gegen HPA auf den Thrombozyten diskutiert: Übertritt fetaler Thrombozyten in den mütterlichen Kreislauf oder Antigenpräsentation durch die Mikrovilli des Synzytiotrophoblasten und Mikropartikel des Synzytiotrophoblasten, die bereits in der Frühschwangerschaft in den mütterlichen Kreislauf abgegeben werden [1]. Die gebildeten IgG Antikörper der Mütter werden über einen speziellen Fc-Rezeptor der Synzytiotrophoblastzellen, FcRn, in die fetale Zirkulation transportiert<sup>5</sup>. Der Antikörpertransport erfolgt bereits vor der 20. SSW und kann zu einer ausgeprägten fetalen Thrombozytopenie bereits vor der 24. SSW führen.

Die Immunisierung gegen das Merkmal HPA-1a ist genetisch mit einem HLA-Klasse II-Haplotyp assoziiert. Rund 90 % der immunisierten Frauen tragen das Allel HLA-DRB3\*01:01 (DR52a)<sup>6,7</sup>. Eine schwere FNAIT (Thrombozytenzahl  $< 50 \times 10^9/l$ ) wurde bei Kindern jeder dritten immunisierten Frau nachgewiesen (ca. 60 von 100.000 Schwangeren). Bei Kaukasiern mit FNAIT werden am häufigsten Antikörper gegen das Merkmal HPA-1a (ca. 80 % der Fälle) gebildet. Etwa ein Zehntel der FNAIT Kinder entwickelten auch intrakranielle Blutungen. GPIIIa ist auch auf Endothelzellen vorhanden; in vitro konnte gezeigt

werden, dass Antikörper gegen HPA-1a die Ausbreitung von Endothelzellen und die Angiogenese verhindern können und damit zu einer hämorrhagischen Diathese führen können<sup>8</sup>. Interessanterweise kann bei einem Teil der HPA-1bb Mütter von HPA-1ab Neugeborenen mit starkem klinischen Verdacht auf NAIT zum Zeitpunkt der Geburt mit Standardmethoden kein Antikörper gegen HPA-1a nachgewiesen werden<sup>9,10</sup>. In solchen Fällen kann unter Umständen mit besonders empfindlichen Methoden ein niedrig-affiner Antikörper nachgewiesen werden<sup>9</sup>. Nach einem längeren Zeitabstand kann dieser Antikörper häufig auch mit den Standardmethoden nachgewiesen werden<sup>11</sup>. Daher sollte, im Falle eines fehlenden Antikörpernachweises, bei klinischem Verdacht auf eine FNAIT die Antikörpersuche bei der Mutter einige Wochen nach der Entbindung wiederholt werden.

HPA-1a Antikörper sind mit ca. 80 % die am häufigsten vorkommenden Antikörper<sup>12</sup>. Der zweithäufigste Antikörper ist der Antikörper gegen HPA-5b. Im Gegensatz zu HPA-1a Antikörpern werden Anti-HPA-5b Antikörper häufig im Rahmen einer Schwangerschaft gebildet, ohne dass sich eine Assoziation mit der Thrombozytenzahl des Neugeborenen nachweisen lässt<sup>13</sup>. Selten kommen Antikörper gegen HPA-3a und -1b vor. Bei den HPA-3a Antikörpern ist zu beachten, dass das Antigen in den Testsystemen nicht stabil ist und diese daher häufig übersehen werden. Die Blutplättchen verlieren dieses Antigen auf dem GPIIb, wenn sie gelagert werden. Daher ist die Verwendung von frischen Blutplättchen im Testsystem besonders wichtig<sup>14,15</sup>. Mütterliche Antikörper gegen HLA-Klasse I-Antigene sind im Rahmen einzelner Fallberichte mit FNAIT assoziiert worden. Man muss aber bedenken, dass eine Immunisierung gegen paternale HLA-Merkmale bei ca. 30 % der Mütter zum Zeitpunkt der Geburt nachweisbar ist. Damit besteht eine erhebliche Diskrepanz zwischen der Häufigkeit des Nachweises von HLA-Antikörpern und der Zahl der FNAIT-Fallberichte. Erwartungsgemäß besteht in systematischen Studien keine Assoziation zwischen dem Nachweis von Antikörpern gegen HLA Klasse I bei der Mutter und der Thrombozytenzahl des Neugeborenen<sup>16</sup>.

## KLINISCHE PRÄSENTATION

Das klinische Bild ist durch eine isolierte Thrombozytopenie des Neugeborenen mit Blutungsneigung vom petechialen Typ gekennzeichnet, die sich innerhalb weniger Stunden nach der Geburt verstärken kann. Pränatal wird die FNAIT sehr selten durch eine intrakranielle Blutung des Feten auffällig. Folgende Symptome werden postnatal, in absteigender Häufigkeit, beobachtet: Petechien, Hämatome, gastrointestinale Blutungen, vorwiegend Meläna, Hämoptysen, Hämaturie, retinale Blutungen<sup>1,3,17</sup>.

## DIAGNOSTIK

Eine Reihe Erkrankungen könnte neben der FNAIT zu einer Thrombozytopenie des Neugeborenen führen und sollten als mögliche Differenzialdiagnosen in Betracht gezogen werden. Hierzu zählen neben den angeborenen Thrombozytopenien auch TORCH Infektionen (**T**oxoplasmosis, **O**ther (syphilis, varicella-zoster, parvovirus B19), **R**ubella, **C**ytomegalovirus (CMV), **H**erpes), Sepsis, disseminierte intravasale Gerinnung und Plazentainsuffizienz. Diagnostische Maßnahmen sollten zum Ausschluss dieser Erkrankungen eingeleitet werden, am besten parallel zur FNAIT Testung.

Die serologische FNAIT-Diagnostik ist auf dem Nachweis des Antikörpers im mütterlichen Blut basiert. In der Regel werden Inhouse-Testverfahren eingesetzt, die auf dem monoklonalen antikörper-spezifischen Immobilisationstest für plättchenspezifische Antigene (MAIPA) basieren<sup>18,19</sup>. Im MAIPA werden die thrombozytären Glykoproteine (GPIIb/IIIa, GPIb/IX, GPIa/IIa, CD109,  $\beta$ 2-Mg, PECAM-1 sowie MHC I [HLA-Klasse I Antigenen]) von Fremdspenderzellen mit bekanntem Alloantigenmuster immobilisiert und mit dem zu untersuchenden Serum der

Diagnose	Prozent
Schwangerschaften	100
HPA-1a - negative Schwangere	2
Anti-HPA-1a - Antikörpernachweis	10
Schwere Thrombozytopenie ( $< 50 \times 10^9/l$ )	30
Schwerwiegende Komplikationen (intrakranielle Blutungen, Tod)	10

**Tabelle 2:** Inzidenz der FNAIT nach Meta-Analyse prospektiver Screening-Studien, gerundet, nach<sup>4</sup>.

Mutter inkubiert. Zusätzlich wird eine serologische Verträglichkeitsprobe (Crossmatch) zwischen mütterlichem Serum und väterlichen Zellen durchgeführt. Der Vorteil der Crossmatch-Untersuchung liegt in der Detektion fetomaternaler Unverträglichkeiten, die nicht einem der häufigen Antigen-systeme (**Tabelle 1**) zugeordnet werden können.

### Schwierigkeiten in der serologischen Diagnostik

Gelegentlich kann zum Geburtstermin kein Antikörper gegen Thrombozyten nachgewiesen werden. Eine mögliche Ursache für ein negatives Testergebnis sind niedrig-affine Antikörper und Immunisierung gegen HPA-3 bzw. -15 Antigene<sup>15</sup>. Niedrig-affine Anti-HPA-1a Antikörper werden aufgrund schwachen Bindungsvermögens bei Waschprozeduren im Testverlauf abgewaschen. Der Nachweis von Antikörpern gegen HPA-3 ist von der Sialylierung und der dreidimensionalen Struktur des GP IIb/IIIa-Komplexes abhängig<sup>20</sup>. Dadurch könnten Testungen mit gelagerten Testzellen, älteren, versendeten paternalen Thrombozyten bzw. kommerziellen Kits zu falsch-negativen Ergebnissen bei HPA-3-Inkompatibilität führen. Auch bei der Testung auf Antikörper gegen HPA-15 sollte auf ausreichende Expression des CD109 (Träger des HPA-15-Systems) geachtet werden, da die Dichte des Proteins CD109 auf Thrombozyten unter den Spendern sehr variabel ist<sup>21</sup>.

### Molekulare Diagnostik

Alle häufigen HPAs basieren auf Punktmutationen und lassen sich einfach durch die verschiedenen PCR-Techniken nachweisen<sup>22</sup>. Die molekulare Bestimmung der HPAs dient der Absicherung des serologischen Ergebnisses der Antikörpersuche und der Einschätzung des Risikos eines erneuten Auftretens von FNAIT in zukünftigen Schwangerschaften mit gleicher HPA-Konstellation. Bei einer erneuten Schwangerschaft einer Frau, die zuvor ein Kind mit FNAIT auf die Welt gebracht hat, ist die Folgeschwangerschaft mit dem Risiko behaftet, dass erneut eine FNAIT auftritt, sofern der Fetus ebenfalls Antigen-träger ist. Bei einem homozygoten Vater ist dieses in 100 % der Fall. Wenn der Kindsvater heterozygot für das betroffene Antigen ist, beträgt das Wiederholungsrisiko 50 %. Daher ist die Bestimmung des Antigenmusters des Fetus essenziell um unnötige Therapien zu vermeiden. Zellfreie fetale DNA kann im mütterlichen Plasma regelhaft nachgewiesen werden. Mehrere genetische Verfahren wurden in letzter Zeit zur Typisierung der Feten für HPA-1a aus mütterlichem Plasma entwickelt, allerdings aufgrund von falsch negativen Befunden haben diese Methoden bisher noch keinen verbreiteten Eingang in die reguläre Diagnostik oder den Managementalgorithmus gefunden.

## BEHANDLUNG

### Postnatale Therapie

Das Ziel der Therapie orientiert sich am Schweregrad der Erkrankung, gekennzeichnet durch die Thrombozytenzahl sowie durch Art und Ausmaß der Blutung. Intrakranielle Blutungen stellen die am meisten gefürchtete Komplikation der FNAIT dar<sup>23–25</sup>. Daher sollte eine effektive Therapie unmittelbar nach dem klinisch begründeten Verdacht eingeleitet werden. Die postnatale Behandlung zielt auf die rasche Anhebung der Thrombozytenzahl, die am schnellsten durch die Transfusion von Thrombozytenkonzentraten zu erreichen ist. Ziel der Transfusion ist die Vermeidung von Blutungskomplikationen, wobei Auftreten und Schweregrad der Blutung von zahlreichen Faktoren abhängig sind, z. B. Begleiterkrankungen, Körpergewicht und Gestationsalter. Diese Faktoren erhöhen entsprechend den Bedarf an Thrombozyten und erniedrigen damit die Transfusionsschwelle. Auch wenn derzeit keine prospektiven Studien zur Untergrenze der Thrombozytenzahl vorliegen, hat eine Thrombozytenzahl von

$30 \times 10^9/l$  einen Konsens unter den Experten gefunden<sup>25</sup>. Bestehen klinische Blutungszeichen, sollte die Transfusionsschwelle auf  $50 \times 10^9/l$  angehoben werden<sup>25,26</sup>. Ziel der Therapie sind stabile Thrombozytenwerte  $> 50 \times 10^9/l$  mindestens bis zur Vollendung der ersten Lebenswoche. Bei Thrombozytenzahlen  $> 30 \times 10^9/l$  ohne klinische Blutungszeichen sind in der Regel engmaschige Kontrollen des Blutbildes und Ultraschallkontrollen ausreichend<sup>23,25</sup>.

Thrombozytenkonzentrate von Blutspendern mit den Merkmalen HPA-1bb, HPA-5aa sind aufgrund der Häufigkeitsverteilung der FNAIT-auslösenden Antikörper (**Tabelle 2**) bei Kaukasiern in ca. 90 % der Fälle geeignet. Sind solche Thrombozytenkonzentrate nicht rechtzeitig verfügbar, sollten unausgewählte Thrombozytenkonzentrate zur Überbrückung des Engpasses verwendet werden<sup>27</sup>. Eine engmaschige Überwachung des Transfuserfolgs ist in diesem Fall erforderlich. Immunglobuline (ivIgGs) sind nicht als Einzeltherapie für Neugeborene mit FNAIT einzusetzen<sup>26,27</sup>. Robuste Daten zur zusätzlichen Gabe von Steroiden liegen nicht vor.

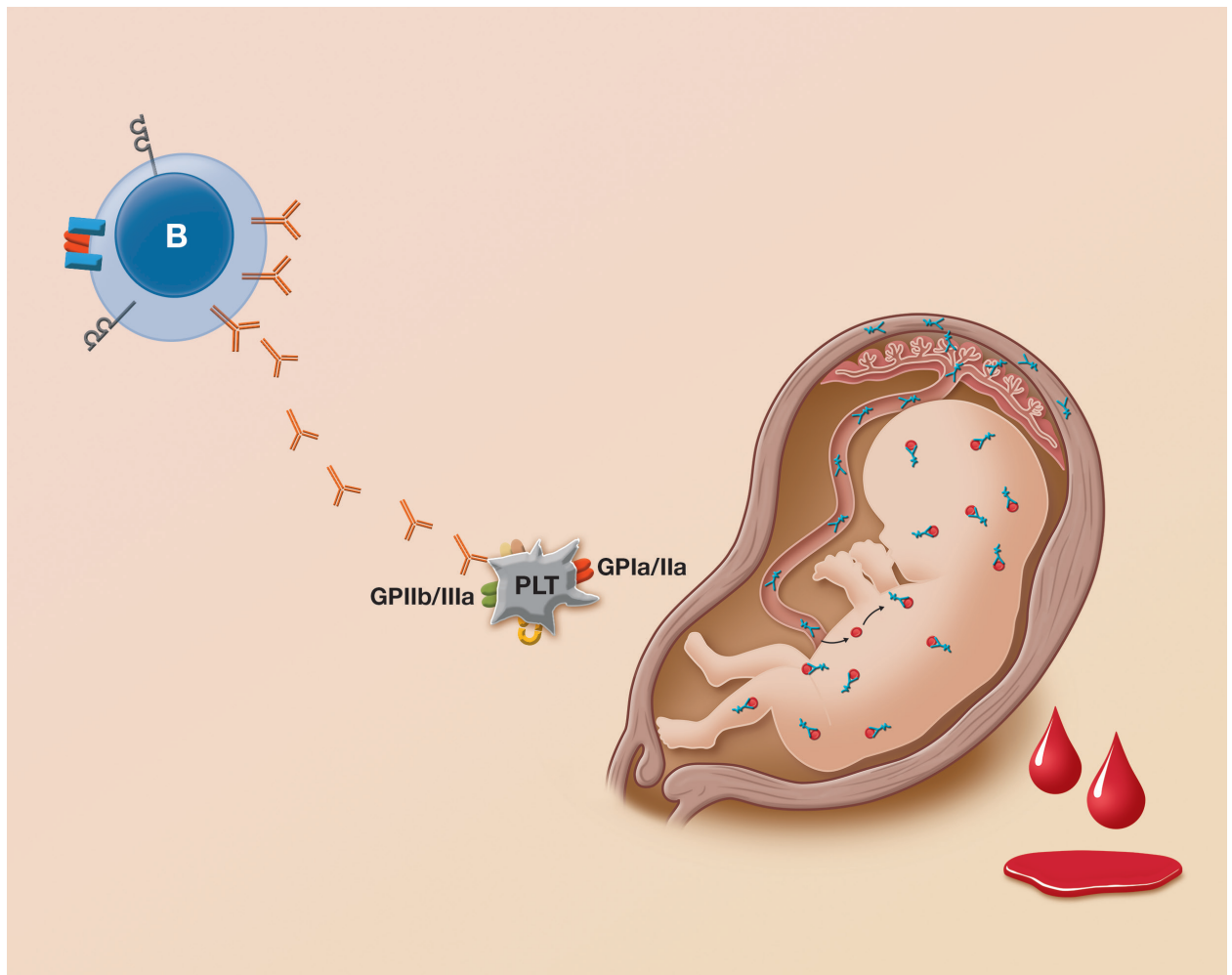


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Pathophysiologie der fetomaternalen Alloimmunthrombozytopenie

System	Antigen	Alter Name	Glyco-protein
HPA-1	HPA-1a HPA-1b	Zw <sup>a</sup> , Pl <sup>A1</sup> Zw <sup>b</sup> , Pl <sup>A2</sup>	GP1IIa
HPA-2	HPA-2a HPA-2b	Ko <sup>b</sup> Ko <sup>a</sup> , Sib <sup>a</sup>	GP1Ib $\alpha$
HPA-3	HPA-3a HPA-3b	Bak <sup>a</sup> , Lek <sup>a</sup> Bak <sup>b</sup>	GP1Ib
HPA-4	HPA-4a HPA-4b	Yuk <sup>b</sup> , Pen <sup>a</sup> Yuk <sup>a</sup> , Pen <sup>b</sup>	GP1IIa
HPA-5	HPA-5a HPA-5b	Br <sup>b</sup> , Zav <sup>b</sup> Br <sup>a</sup> , Zav <sup>a</sup> , Hc <sup>a</sup>	GP1a
HPA-15	HPA-15a HPA-15b	Gov <sup>b</sup> Gov <sup>a</sup>	CD109

**Tabelle 2:** Die am häufigsten in FNAIT involvierten Alloantigene

## Pränatales Management

Bei immunisierten Frauen, die bereits ein Kind mit FNAIT und Blutung entbunden haben, besteht eine dringliche Notwendigkeit für eine pränatale Therapie. Die Entscheidung, welche Vorgehensweise geeignet ist, hängt von dem zu erwartenden Schweregrad der fetalen Thrombozytopenie, dem Risiko einer intrakraniellen Blutung, der entbindungsassoziierten Blutung und der Expertise der behandelnden Ärzte ab. Die beste Vorhersage für Blutung liefert der Ausgang der vorhergehenden Schwangerschaft<sup>25</sup>.

Das Risiko kann in drei Schweregrade eingeteilt werden: Standardrisiko (keine intrakranielle Blutung); hohes Risiko (intrakranielle Blutung nach 28. SSW bzw. nach Geburt); sehr hohes Risiko (intrakranielle Blutung bzw. Fruchttod vor der 28. SSW)<sup>28</sup>. Da auf dem fetalen Gewebe ab der 16. SSW thrombozytäre Merkmale nachweisbar werden, wird allgemein empfohlen, die Therapie so zeitig wie möglich zu beginnen, jedoch nicht später als in der 20. SSW<sup>29</sup>.

Zur pränatalen FNAIT Behandlung gibt es grundsätzlich zwei therapeutische Möglichkeiten: invasiv (intrauterine Transfusion) und nicht-invasiv (ivIgG und Steroide). Bei der intrauterinen Transfusion werden ab ca. der 20. SSW Thrombozyten direkt über die Nabelschnur des Feten transfundiert. Aufgrund der kurzen Lebensdauer der transfundierten Thrombozyten sind mehrfache

Transfusionen bis zur Entbindung notwendig. Zur nicht-invasiven Behandlung der FNAIT gehört die Infusion von hoch dosierten Immunglobulinen (ivIgG) als Monotherapie oder in Kombination mit Steroiden<sup>29,30</sup>. In einer Meta Analyse wurde festgestellt, dass ivIgG in einer Dosierung von 1 g/kg KG/Woche im Hinblick auf Thrombozytenzahl und intrakranielle Blutung als sicher anzusehen ist (> 98 % Erfolgsrate)<sup>29</sup>. Ferner wurden schwere Komplikationen infolge der Nabelschnurpunktion bei der intrauterinen Transfusion im Vergleich zur ivIgG (11 % Komplikationen, davon 30 % Fruchttod, vs. < 1 %) berichtet. Die zusätzliche Gabe von Prednisolon könnte bei Patienten mit hohem Risiko in Erwägung gezogen werden.

## Die Autoren



### Dr. med. Karina Althaus

Fachärztin für Transfusionsmedizin,  
Zusatzbezeichnung Hämostaseologie  
Zentrum für Klinische Transfusionsmedizin  
Tübingen gGmbH (ZKT)  
karina.althaus@med.uni-tuebingen.de



### Univ. Prof. Dr. med. Tamam Bakchoul

Facharzt für Transfusionsmedizin,  
Zusatzbezeichnung Hämostaseologie  
tamam.bakchoul@med.uni-tuebingen.de

Die Literaturhinweise zu diesem Artikel finden Sie im Internet zum Download unter: [www.drk-haemotherapie.de](http://www.drk-haemotherapie.de)