

Eine systematische Übersicht über anti-HPA-5b-Antikörper und die fetale und neonatale Alloimmunthrombozytopenie: zufällige Assoziation oder Ursache und Wirkung?

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Alm, Julia
aus Heidelberg

Gießen 2023

Aus dem Fachbereich Medizin der der Justus-Liebig-Universität Gießen
Institut für Klinische Immunologie und Transfusionsmedizin

Gutachter: Herr Prof. Dr. med. Bein
Gutachter: Herr Prof. Dr. med. Axt-Fliedner

Tag der Disputation: 18.10.2023

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Hintergrund.....	1
1.2	Fragestellung.....	29
1.3	Ziele.....	29
2	Methoden	30
2.1	Qualitätsstandards.....	30
2.2	Protokoll und Registrierung.....	30
2.3	Formulierung einer Fragestellung.....	30
2.4	Auswahlkriterien.....	31
2.5	Definitionen.....	34
2.6	Informationsquellen.....	34
2.7	Suchstrategie.....	35
2.8	Auswahl der Studien.....	37
2.9	Prozess der Datengewinnung.....	37
2.10	Datendetails.....	37
2.11	Risiko der Verzerrung in den einzelnen Studien.....	38
2.12	Effektschätzer.....	39
2.13	Synthese der Ergebnisse.....	39
2.14	Retrospektive Analyse.....	39
2.15	Statistische Analysen.....	39
2.16	Risiko der Verzerrung über die Studien hinweg.....	40
3	Ergebnisse	40
3.1	Auswahl der Studien.....	40
3.2	Eingeschlossene Studien.....	41
3.3	Ausgeschlossene Studien.....	41
3.4	Eingeschlossene Fälle in den einzelnen Studien.....	44
3.5	Ausgeschlossene Fälle in den einzelnen Studien.....	44
3.6	Studienmerkmale.....	45
3.7	Risiko der Verzerrung innerhalb der Studien.....	46
3.8	Möglich Ursachen für eine klinische Heterogenität der Studien.....	47

3.9	Ergebnisse der einzelnen Studien und Ergebnissynthese	48
3.10	Risiko von Verzerrungen über Studien hinweg	64
4	Diskussion	67
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	67
4.2	Diskussion der Ergebnisse	68
4.3	Einschränkungen	79
4.4	Schlussfolgerungen und Ausblick	80
5	Zusammenfassung	81
6	Summary	83
7	Finanzielle Unterstützung	84
8	Anmerkung	84
9	Abkürzungsverzeichnis	84
10	Abbildungsverzeichnis	86
12	Anhang	87
13	Publikationsverzeichnis	99
14	Kongressbeiträge	99
16	Ehrenwörtliche Erklärung	99
17	Danksagung	100
18	Literaturverzeichnis	101

1 Einleitung

1.1 Hintergrund

Thrombozyten sind circa 2 - 5 µm große kernlose Blutzellen (Repsold u. Joubert 2021). Ihr Name leitet sich vom griechischen Wort *kýtos ab*, was „Wölbung“ bedeutet (Dudenredaktion o.J.). In ihrer inaktiven Form ähnelt ihre Morphologie einer bikonvexen Scheibe (Repsold u. Joubert 2021). Gebildet werden Thrombozyten aus Megakaryozyten im Knochenmark (Xu et al. 2016). Unter physiologischen Umständen zirkulieren Thrombozyten in großer Zahl (150 - 450 x 10⁹/l) im Blut eines menschlichen Organismus (Curtis u. McFarland 2014). Sie zirkulieren circa sieben bis zehn Tage im Blut, bevor sie von dem Retikulohistiozytären System abgebaut werden (van der Meijden u. Heemskerk 2019; Xu et al. 2016).

Thrombozyten haben vielfältige Funktionen (Curtis u. McFarland 2014). Hervorzuheben ist ihre Rolle in der primären Hämostase. Im aktivierten Zustand formen Blutplättchen Pseudopodien aus und haften an beschädigtem Endothel. Sie aggregieren und bilden durch Querverbindungen mit Fibrinogen ein Fibringerinnsel, was einen Blutverlust verhindert. Zudem erfüllen sie wichtige Funktionen bei Entzündungsprozessen (Leslie 2010; Franco et al. 2015) und sind in der Pathogenese von Herzerkrankungen oder Krebs beteiligt (Leslie 2010; Franco et al. 2015; Jain et al. 2010; Repsold u. Joubert 2021). Zudem spielen sie eine wichtige Rolle in der adaptiven Immunität (Semple et al. 2011; Kapur et al. 2015; Kraemer et al. 2011).

Ihre vielfältigen Funktionen werden dabei durch Liganden-Rezeptor-Interaktionen ausgeführt (Curtis u. McFarland 2014). Die Interaktionen kommen unter Beteiligung von zahlreichen Glykoproteinen auf der Zelloberflächenmembran der Thrombozyten zustande, die ebenfalls Träger von Alloantigenen sind.

1.1.1 Die Alloantigene auf den Thrombozyten

Thrombozyten tragen wie alle anderen Blutzellen genetisch determinierte Alloantigene (Kiefel 2011). Die thrombozytären Alloantigene können in Typ-1- und Typ-2-Antigene unterteilt werden. Antigene des ABO-Systems der Blutgruppen (ABO) und der humanen Leukozytenantigene (HLA) der Klasse I gehören zu den Typ-1-Antigenen. Diese werden sowohl auf Thrombozyten als auf anderen Zellen exprimiert. Zu den Typ-2-Antigenen gehören die genetischen Varianten der Glykoproteinkomplexe, welche ebenfalls auf der Oberfläche verschiedener Zellen exprimiert werden (Madamanchi et al. 2014).

Klinische Bedeutung der thrombozytären Alloantigene

Die Konfrontation mit genetischen Varianten der thrombozytären Glykoproteine (GP) kann in der Schwangerschaft, bei Transfusionen oder bei Transplantationen dazu führen, dass eine Immunisierung erfolgt und Alloantikörper gebildet werden (Kiefel 2011). Diese gebildeten Antikörper spielen eine Schlüsselrolle in der Pathogenese verschiedener immunologischer Erkrankungen. Dazu gehören die fetale und neonatale Alloimmunthrombozytopenie (FNAIT), die Posttransfusionspurpura (PTP) und der Refraktärzustand gegenüber Thrombozytentransfusionen (Curtis u. McFarland 2014).

Das humane Plättchenantigen-System

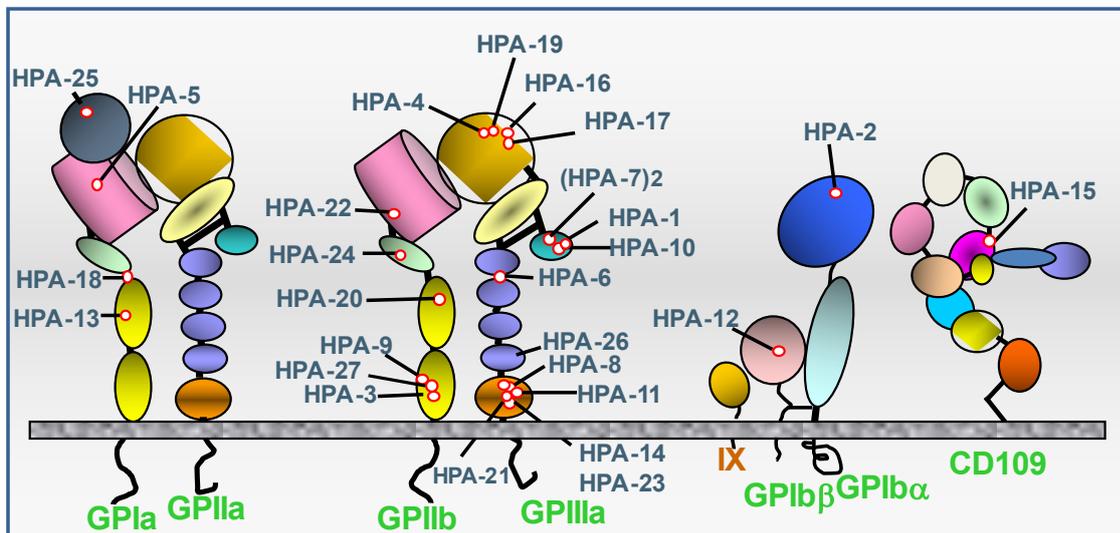
Die thrombozytären Alloantigene werden durch unterschiedliche molekulare Varianten von Glykoproteinstrukturen auf der Thrombozytenmembran charakterisiert (Curtis u. McFarland 2014; Kiefel 2011). Die polymorphen Formen der GP der Thrombozytenmembran sind mit einer Ausnahme durch eine einzelne Aminosäuresubstitution bedingt, die im Allgemeinen durch eine Punktmutation (*single nucleotide polymorphism*; SNP) in dem für das GP kodierende Gen verursacht wird (Curtis u. McFarland 2014; Tan et al. 2012). Lediglich das humane Plättchenantigen (HPA)-14b wird durch eine Aminosäuredeletion gebildet. Beide Allele werden kodominant auf der Thrombozytenmembran exprimiert, sodass ein Individuum drei verschiedene Phänotypen aufweisen kann: positiv für das häufige Antigen (aa), positiv für beide Antigene (ab) oder positiv für das seltene Antigen (bb) (Sachs et al. 2021a).

Derzeit sind insgesamt 35 HPAs auf sechs funktionell wichtigen Thrombozyten-GP-Komplexen bekannt (Versiti 2022). Die meisten beschriebenen HPAs (22 von 35), einschließlich HPA-1a, befinden sich auf dem GPIIb/IIIa-Komplex (Fibrinogenrezeptor, $\alpha_{IIb}\beta_3$ -Integrin) (Curtis u. McFarland 2014; Sachs et al. 2021a). Die anderen Thrombozyten-GP-Komplexe, GPIb/V/IX (von Willebrand-Faktor-Rezeptor), GPIa/IIa (Kollagenrezeptor, $\alpha_2\beta_1$ -Integrin) und CD109 (TGF β -Rezeptor) exprimieren die übrigen 13 HPAs. Der Fibrinogenrezeptor (GPIIb/IIIa-Komplex) besteht aus zwei Integrin-Molekülen (Sachs et al. 2021a). Zum einen aus dem GPIIb-Anteil, der außerdem als α_{IIb} -Integrin bezeichnet wird. Zum anderen aus einem GPIIIa-Anteil, der auch β_3 -Integrin genannt wird. Der GPIa/IIa besteht ebenso aus zwei Integrin-Molekülen, wohingegen der GPIb/V/IX aus drei Integrin-Molekülen einen Komplex bildet.

Insgesamt zwölf HPAs bilden sechs serologisch und genetisch definierte biallelische "Systeme". Dazu gehören die Systeme HPA-1, -2, -3, -4, -5, -15 (Sachs et al. 2021a). Die „a-Form“ wird wie bereits erwähnt für das Allel mit der höheren Frequenz und die „b-

Form“ für das Allel mit der niedrigeren Frequenz benannt (Sachs 2013). Die biallelischen HPA-Systeme werden nach den mendelschen Regeln von jedem Elternteil vererbt (Kiefel et al. 1988). Bei den 23 weiteren HPAs handelt es sich um niedrigfrequente oder seltene Antigene, die entsprechend mit der „b-Form“ bezeichnet werden (Curtis u. McFarland 2014). Gegen die höherfrequenten a-Allele wurden bisher noch keine Alloantikörper nachgewiesen. Die identifizierten Strukturbereiche sind schematisch in *Abbildung 1* dargestellt. Das GPIV (CD36, *Nak (a)*) stellt eine Besonderheit dar, da es von manchen Individuen nicht exprimiert wird (Sachs et al. 2021a). Bisher ist CD36 noch nicht in der HPA-Nomenklatur der Internationalen Gesellschaft für Bluttransfusionen erfasst.

Abbildung 1 Schematische Abbildung der strukturellen Domänen (persönlich zugesendetes Bild von Julie A. Peterson)



HPA-Nomenklatur

Die Namen der ersten entdeckten Antigenensysteme gehen auf die Abkürzung der Patientennamen zurück, in deren Seren die korrespondierenden Antikörper zum ersten Mal detektiert wurden (Kiefel 2011). Das durch verschiedene Forschergruppen zeitgleiche Entdecken der gleichen Antigenensysteme führte zur doppelten Namensgebung. So wurde das *Zw*-System zum Beispiel auch als *PI^A*-System bezeichnet. Um dadurch entstandene Verwechslungen aufzulösen, schlugen von dem Borne und Décary eine systematische Nomenklatur vor (von dem Borne u. Décary 1990). Hiernach sollten die Antigenensysteme nach der Bezeichnung *HPA* gefolgt von der Ziffer entsprechend der Reihenfolge der Entdeckung der Systeme vergeben werden. In

manchen Veröffentlichungen sind noch die früheren Abkürzungen, zum Beispiel *Max(a)* für HPA-9b oder *Nak(a)* für CD36 zu finden (Sachs et al. 2021a).

Eine Liste der aktuellen HPA Datenbank ist auf der Internetseite von *Versiti's Immunohematology Reference Laboratories* (Versiti 2022) zu sehen. In *Tabelle 1* werden die HPAs benannt und klassifiziert. Die genetischen Grundlagen der biallelischen HPAs sind in *Tabelle 2* dargestellt. Alloantikörper gegen das HPA-1a-Antigen und HPA-5b-Antigen stellen die häufigsten Antikörper in der kaukasischen Bevölkerung dar, die mit einer FNAIT-Erkrankung in Verbindung gebracht werden (Mueller-Eckhardt et al. 1990). Deshalb wird in den folgenden Abschnitten ebenso näher auf die Funktion der dazugehörigen β_3 -Integrine und $\alpha_2\beta_1$ -Integrine eingegangen.

Tabelle 1 Tabellarische Auflistung aller HPAs (modifiziert nach (Versiti 2022))

SYSTEM	ANTIGEN	SYNONYM	GLYKOPROTEIN	CD	LITERATURANGABEN
HPA-1	HPA-1a	Zw ^a ,	GPIIIa / L33P	CD61	Van Loghem et al, Vox Sang (1959), Shulman et al, J Clin Invest (1961), Van der Weerd et al, Vox Sang (1963)
	HPA-1b	PI ^{A1} Zw ^b , PI ^{A2}			
HPA-2	HPA-2a	Ko ^b Ko ^a ,	GPIIb / T145M	CD42b	Van der Weerd et al, (1969), Van der Weerd, (1965)
	HPA-2b	Sib ^a			
HPA-3	HPA-3a	Bak ^a , Lek ^a	GPIIb / I8435	CD41	von dem Borne et al, Vox Sang (1980), Kickler et al, Blood (1988)
	HPA-3b	Bak ^b			
HPA-4	HPA-4a	Yuk ^b , Pen ^a	GPIIIa / R143Q	CD61	Friedman et al, Blood (1985), Shibata et al, Vox Sang (1986), Shibata et al, Vox Sang (1986)
	HPA-4b	Yuk ^a , Pen ^b			
HPA-5	HPA-5a	Br ^b , Zav ^b	GPIa / E505K	CD49b	Kiefel et al, Vox Sang (1988), Kiefel et al, Blood (1989), Santoso et al, Br J Haematol (1989)
	HPA-5b	Br ^a , Zav ^a , Hc ^a			
	HPA-6b	Ca ^a , Tu ^a	GPIIIa / R489Q	CD61	Kekomäki et al, Br J Haematol (1993), McFarland et al, Blood (1993)
	HPA-7b	Mo ^a	GPIIIa / P407A	CD61	Kuijpers et al, Blood (1993)
	HPA-8b	Sr ^a	GPIIIa / R636C	CD61	Kroll et al, Blood (1990)
	HPA-9b	Max ^a	GPIIb / V837M	CD41	Noris et al, Blood (1995)
	HPA-10b	La ^a	GPIIIa / R62Q	CD61	Peyruchaud et al, Blood (1997)
	HPA-11b	Gro ^a	GPIIIa / R633H	CD61	Simsek et al, Blood (1994)

HPA-15	HPA-12b	ly ^a	GPIIb β / G15E	CD42c	Kiefel et al, Vox Sang (1995)
	HPA-13b	Sit ^a	GPIa / T799M	CD49b	Santoso et al, Blood (1999)
	HPA-14b	Oe ^a	GPIIIa / K611del	CD61	Santoso et al, Blood (2002)
	HPA-15a	Gov ^b	CD109 / S682Y	CD109	Kelton et al, Blood (1990), Smith et al, Blood (1995)
	HPA-15b	Gov ^a			
	HPA-16b	Duv ^a	GPIIIa / T140I	CD61	Jallu et al, Blood (2002)
	HPA-17b	Va ^a	GPIIIa / T195M	CD61	Kekomäki et al, Trasfus Med (1992)
	HPA-18b	Cab ^a	GPIa/ Q716H	CD49b	Bertrand et al, Transfusion (2009)
	HPA-19b	Sta	GPIIIa / K137Q	CD61	Peterson et al, Transfusion (2010)
	HPA-20b	Kno	GPIIb/ T619M	CD41	Peterson et al, Transfusion (2010)
	HPA-21b	Nos	GPIIIa/ E628K	CD61	Peterson et al, Transfusion (2010)
	HPA-22b	Sey	GPIIb/ K164T	CD41	Peterson et al, Transfusion (2012)
	HPA-23b	Hug	GPIIIa/ R622W	CD61	Peterson et al, Transfusion (2012)
	HPA-24b	Cab2 ^{a+}	GPIIb/ S472N	CD41	Jallu et al, Transfusion (2011)
	HPA-25b	Swi ^a	GPIa/ T1087M	CD49b	Kroll et al, Transfusion (2011)
	HPA-26b	Sec ^a	GPIIIa / K580N	CD61	Sachs et al, Thromb Haemost (2012)
	HPA-27b	Cab3 ^{a+}	GPIIb / L841M	CD41	Jallu et al, Transfusion (2013)
	HPA-28b	War	GPIIb / V740L	CD41	Poles et al, Transfusion (2013)
	HPA-29b	Kha ^b	GPIIIa / T33M†	CD61	Sullivan et al, Transfusion (2015)
	HPA-30b	Lab ^a	GPIIb / Q806H	CD41	Wihadmadyatami et al, Transfusion (2015)
	HPA-31b	Cab4 ^{b+}	GPIX / P123L	CD42a	Jallu et al, J Thromb Haemost (2017)
	HPA-32b	Dom ^b	GPIIIa / N174S	CD61	Sullivan et al, Transfusion (2017)
	HPA-33b	Bl ^a	GPIIIa / D458G	CD61	Poles et al, Transfusion (2019)
	HPA-34b	Bzh ^a	GPIIIa / R91W	CD61	Bertrand et al, Transfusion (2019)
	HPA-35b	Efs ^a	GPIIIa / R479H	CD61	Bertrand et al, Transfusion (2019)

Tabelle 2 Tabellarische Auflistung der genetischen Grundlagen von den biallelischen humanen Plättchenantigenen (modifiziert nach (Versiti 2022))

HPA	GEN	DBSNP	NUKLEOTID-AUSTAUSCH	AMINOSÄURE-AUSTAUSCH	LITERATURANGABEN
HPA-1	ITGB3	rs5918	176T>C	Leu33>Pro33	Newman et al, J Clin Invest (1989)
HPA-2	GP1BA	rs6065	482C>T	Thr145>Met145	Kuijpers et al, J Clin Invest (1992)
HPA-3	ITGA2B	rs5911	2621T>G	Ile184>Ser184	Lyman et al, Blood (1990)
HPA-4	ITGB3	rs5917	506G>A	Arg143>Gln143	Wang et al, J Clin Invest (1992), Wang et al, Proceedings of the Japan Academy (1991)
HPA-5	ITGA2	rs1801106	1600G>A	Glu505>Lys505	Santoso et al, J Clin Invest (1993), Kalb et al, Thromb Haemost (1994), Simsek et al, Br J Haematol (1994)
HPA-15	CD109	rs10455097	2108C>A	Ser682>Tyr682	Schuh et al, Blood (2002)

Das HPA-1-Antigensystem

Das HPA-1-Antigensystem (*Zw-,PI^A-System*) wird auf der GPIIIa-Untereinheit des GPIIb/IIIa-Komplexes exprimiert und ist durch einen Aminosäureaustausch der Basen T > C an der Position 176 im *ITGB3*-Gen definiert (Newman et al. 1989). Konsekutiv führt dieser zu einem Austausch von Leucin zu Prolin an der Position 33 des GPIIIa (Integrin- β_3 -Kette). HPA-1a ist das wichtigste Antigen und das erste, das mit einer PTP und einer FNAIT in Verbindung gebracht wurde (van Loghem et al. 1959; Shulman et al. 1962).

Das Integrin- β_3

Das Integrin- β_3 wird mit zusammen dem Proteinmonomer- α_{IIb} ($\alpha_{IIb}\beta_3$ -Integrin, GPIIb/IIIa-Komplex, Fibrinogenrezeptor) primär auf Thrombozyten und zusammen mit dem Proteinmonomer- α_v ($\alpha_v\beta_3$ -Integrin, Vitronectinrezeptor) hauptsächlich auf Endothelzellen (zudem auf glatten Muskelzellen und Thrombozyten) exprimiert (Santoso et al. 2016b; Curtis u. McFarland 2014). Der GPIIb/IIIa-Komplex dient unter anderem als Rezeptor für Fibrinogen und erfüllt bei der Vermittlung von Hämostase und Entzündung eine wichtige Rolle (Curtis u. McFarland 2014; Sachs et al. 2021a). Dieser heterodimere Komplex scheint der immunogenste Komplex auf den Thrombozyten zu sein. Ein Zusammenhang mit der hohen Immunogenität könnte die hohe Dichte von GPIIb/IIIa auf der Thrombozytenmembran (80000 Molekülen pro Thrombozyt) darstellen (Curtis u.

McFarland 2014). Die auf den Endothelzellen exprimierten $\alpha_v\beta_3$ -Integrine erfüllen durch die Interaktion mit der extrazellulären Matrix eine wichtige Funktion in der Angiogenese (Soldi et al. 1999; Mezu-Ndubuisi u. Maheshwari 2021).

Das HPA-2-Antigensystem

Das HPA-2-Antigensystem (*Ko⁻, Sib-System*) befindet sich auf der GPIIb α -Untereinheit und ist durch einen Basenaustausch C > T an Position 482 des *GP1BA*-Gens charakterisiert (Kuijpers et al. 1992). Dies führt zu einem Aminosäureaustausch von Threonin zu Methionin an Position 145. Der anti-HPA-2b-Antikörper wurde erstmals in dem Serum einer polytransfunden Patientin detektiert (van der Weerd et al. 1963) und später bei einem Refraktärzustand gegen Thrombozytenkonzentrate nachgewiesen (Saji et al. 1989).

Das HPA-3-Antigensystem

Das HPA-3-Antigensystem (*Bak-, Lek-System*) befindet sich auf dem GPIIb und wird durch einen T > G Basenaustausch an der 2621 Position auf dem *ITGA2B*-Gen definiert (Lyman et al. 1990). Dies geht mit einem Aminosäureaustausch von Isoleucin zu Serin an der 184. Position einher. Der anti-HPA-3b Antikörper wurde zuerst von dem Borne et al. (von dem Borne et al. 1980) in einem maternalen Serum detektiert. Das Neugeborene der betroffenen Mutter verstarb an einer neonatalen Thrombozytopenie.

Das HPA-4-Antigensystem

Das HPA-4-Antigensystem (*Yuk-, Pen-System*) befindet sich auf dem GPIIIa und ist durch einen Austausch der Basen G > A506 auf dem *ITGB3*-Gen charakterisiert (Wang et al. 1992). Dies führt erneut zu einem Aminosäureaustausch von Arginin zu Glutamin an Position 143 der Integrin- β_3 -Kette. Bei zwei Neugeborenen mit schwerer Thrombozytopenie und neurologischen Folgeschäden wurden erstmals der anti-HPA-4a-Antikörper im maternalen Serum detektiert (Friedman u. Aster 1985). Antikörper gegen das HPA-4b-Antigen sind in der japanischen Bevölkerung für die Mehrzahl der FNAIT-Fälle ursächlich (Ohto et al. 2004).

Das HPA-5-Antigensystem

Das HPA-5-Antigensystem (*Br-, Za- oder Hc-System*) war der erste beschriebene Polymorphismus auf dem GPIa/IIa-Komplex ($\alpha_2\beta_1$ -Integrin, CD49b, VLA-2). Der HPA-5a/b-assozierte Einzelnukleotid-Polymorphismus (ITGA2 c.1600G > A) befindet sich auf der GPIa-Untereinheit und führt zu einem Aminosäureaustausch von Glutamin (HPA-5a) zu Lysin (HPA-5b) an Position 505 des reifen Proteins (Santoso et al. 1993; Kalb et

al. 1994). Das Thrombozytenantigen HPA-5b wurde von Kiefel et al. (Kiefel et al. 1988) entdeckt, nachdem korrespondierende Antikörper in Seren von vier Müttern von Neugeborenen mit einer Thrombozytopenie nachgewiesen wurden. Ein Jahr später wurde der anti-HPA-5b-Antikörper auch im Serum einer polytransfunden Frau detektiert (Kiefel et al. 1989a).

Das $\alpha_2\beta_1$ -Integrin

Das $\alpha_2\beta_1$ -Integrin wurde zuerst als extrazellulärer Matrixrezeptor für Kollagene und/oder Laminine identifiziert (Hemler et al. 1985; Hemler 1990; Madamanchi et al. 2014). Das $\alpha_2\beta_1$ -Integrin auf den Thrombozyten hat gemeinsam mit dem wichtigsten Kollagenrezeptor GPVI/FcR die Funktion der Thrombozytenadhäsion im Subendothel, welche nach einer Gefäßverletzungen die Thrombozytenaggregation auslöst (Madamanchi et al. 2014; Adorno-Cruz u. Liu 2019). Es vermittelt die Adhäsion von Blutplättchen an verschiedene Kollagenarten (Kunicki et al. 1993). Bei zufällig ausgewählten Personen variiert das Expressionsniveau von $\alpha_2\beta_1$ -Integrin auf den Blutplättchen (Kunicki et al. 1997). Im individuellen Vergleich kann das Expressionsniveau bis zu zehnfach erhöht sein, was mit Unterschieden in der Adhäsionsfähigkeit an Typ-I- oder Typ-III-Kollagenen einhergeht. Somit hat ein erhöhtes Expressionsniveau von $\alpha_2\beta_1$ -Integrin eine erhöhte Adhäsionsfähigkeit zur Folge.

Das $\alpha_2\beta_1$ -Integrin wird nicht nur auf Thrombozyten und Megakaryozyten exprimiert. Unter anderem findet sich das Integrin auch auf der Zelloberfläche von Epithelzellen, Endothelzellen (von dem Borne, A E u. Ouwehand 1989; Mueller-Eckhardt et al. 1990; Leeksa et al. 1987; Li et al. 2011; de Vos et al. 2021), Fibroblasten, Subpopulationen von Neutrophilen, Monozyten, Mastzellen, natürlichen Killerzellen, Trophoblasten und aktivierten T-Zellen (Madamanchi et al. 2014). Neben der Plättchenaggregation erfüllt das $\alpha_2\beta_1$ -Integrin eine Funktion in der adaptiven Immunität und eine Funktion in der Regulation von Autoimmunkrankheiten (McCall-Culbreath et al. 2008; Gagliani et al. 2013; Naci u. Aoudjit 2014; Lundberg et al. 2006). Zum Beispiel dient das $\alpha_2\beta_1$ -Integrin zusammen mit dem Lymphozytenaktivierungs-Gen-3 als Marker für regulatorische CD4⁺-T-Zellen vom Typ 1 (Gagliani et al. 2013). Entsprechend wurde der HPA-5a/b-Polymorphismus auf aktivierten T-Zellen (Santoso et al. 1989) nachgewiesen. Das $\alpha_2\beta_1$ -Integrin begünstigt zudem das Überleben von malignen T-Zellen bei einer akuten lymphoblastischen Leukämie (Naci u. Aoudjit 2014) oder fördert die Rekrutierung von Neutrophilen und die Entzündung bei einer Colitis ulcerosa (Lundberg et al. 2006; Adorno-Cruz u. Liu 2019). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das $\alpha_2\beta_1$ -Integrin

eine Rolle in der Regulierung von Überleben, Aktivierung, Migration etwaiger Zelltypen spielt (Madamanchi et al. 2014).

Das HPA-15-Antigensystem

Das HPA-15-Antigensystem (*Gov-System*) wird auf dem *CD109*-Molekül exprimiert und ist durch einen Basenaustausch C > A an Position 2108 charakterisiert (Schuh et al. 2002). Dies bedingt einen Aminosäureaustausch von Serin zu Tyrosin an Position 682 auf dem *CD109*-Gen. Der anti-HPA-15b-Antikörper wurde zum ersten Mal im Serum einer Frau mit PTP detektiert (Kelton et al. 1990). Bordin et al. identifizierten den anti-HPA-5b-Antikörper erstmals im Serum einer Mutter mit einem Neugeborenen mit einer Thrombozytopenie (Bordin et al. 1997). Vorwiegend ist der anti-HPA-15b-Antikörper bei alloimmunisierten polytransfunden Patienten zu beobachten (Berry et al. 2000; Kiefel 2011; Maślanka et al. 2012).

Das Glykoprotein IV (CD36, Nak)

Der Nak (a) Antikörper wurde zuerst in Seren von multitransfunden Patienten detektiert, die einen Refraktärzustand gegen Thrombozytentransfusionen aufwiesen (Ikeda et al. 1989; Kiefel 2011). Das Nak (a) Antigen ist auf dem GPIV (CD36) lokalisiert (Shibata et al. 1990; Tomiyama et al. 1990; Yamamoto et al. 1990; Kiefel 2011). Dabei ist das GPIV ein Scavenger-Rezeptor der Klasse B, der mit Kollagen, Erythrozyten, Lipoproteinen, Fettsäuren und Thrombospondin-1 interagiert (Greenwalt et al. 1992; Curtis et al. 2002). Etwa 5 % der Menschen von afrikanischer oder asiatischer Abstammung haben eine Mutation geerbt, die zu einem Ausfall der CD36-Expression auf den Thrombozyten führt (Peterson et al. 2013). Somit besteht das Risiko einer Immunisierung während der Schwangerschaft oder nach einer Transfusion (Curtis et al. 2002). Da die anti-Nak-Antikörper mehrere Epitope auf dem Zielprotein erkennen, kann es zu einer Isoimmunisierung kommen (Peterson et al. 2013).

Das ABO(H)-Antigensystem auf Thrombozyten

Das ABO(H)-Gruppensystem ist das bekannteste und am besten beschriebene Blutgruppensystem (Cendal u. Krolak-Olejniki 2021). Auch Thrombozyten exprimieren ABH-Antigene (Santoso et al. 1991). Der überwiegende Anteil der ABH-Antigene ist auf den thrombozytären GP und teilweise auf den membranständigen Gangliosiden der Thrombozyten lokalisiert (Kiefel 2011; Cooling et al. 2001). Der Großteil der ABH-Antigene ist auf dem GPIIb und dem Thrombozyten-Endothelzell-Adhäsionsmolekül (PECAM-1, CD31) exprimiert (Curtis u. McFarland 2014; Curtis et al. 2000). Es besteht sowohl eine interindividuelle, aber auch eine intraindividuelle variable Expression der A-

, B- und H-Antigene auf den einzelnen Thrombozyten (Kiefel 2011; Ogasawara et al. 1993; Curtis u. McFarland 2014; Dunstan 1985; Sachs et al. 2021a). Etwa 4 - 7 % aller Individuen weisen eine erhöhte Dichte der Antigene der Blutgruppe A- und/oder B-Antigene auf den Thrombozyten auf (Ogasawara et al. 1993; Kiefel 2011; Curtis et al. 2008; Curtis u. McFarland 2014). Es sind über 80 ABO-Allele bekannt (Seltsam et al. 2003). Zu den gängigen Allelen gehören ABO*A1.01, ABO*A2.01, ABO*B.01, ABO*O.01, und ABO*O.02. Das ABO-System wird nach den mendelschen Regeln von jedem Elternteil vererbt. Die Allele A und B werden kodominant vererbt, wohingegen das Allel O rezessiv vererbt wird.

Das HLA-Antigensystem auf Thrombozyten

Auf den Blutplättchen werden die HLA Klasse I, nicht aber die HLA-Moleküle der Klasse II exprimiert (Curtis u. McFarland 2014). Die Antigene der Klasse I der Gene HLA-A und HLA-B sind im Vergleich zu HLA-C Antigenen höher exprimiert (Curtis u. McFarland 2008; Curtis u. McFarland 2014). Die HLA-Antigene zeigen, wie die ABH-Antigene, eine interindividuelle Expressionsvariabilität (Curtis u. McFarland 2008; Pereira et al. 1988; Kao et al. 1990; Curtis u. McFarland 2014). Die HLA-Gene weisen verschiedene Allele auf und sind die am stärksten variable Region im menschlichen Genom (Choo 2007). Sie sind eng miteinander gekoppelt und werden als Haplotyp auf mendelsche Weise vererbt (Tumer G. et al. 2021). Dabei gibt es unzählige zufällig mögliche Kombinationen der Antigene aus verschiedenen HLA-Loci auf einem HLA-Haplotyp (Choo 2007). Es zeigen sich allerdings bestimmte HLA-Haplotypen in einigen Populationen häufiger als zufällig erwartet. Dieses Phänomen wird als Kopplungsungleichgewicht bezeichnet. Zum Beispiel ist HLA-A1, -B8, -DR17 mit einer Häufigkeit von 5 % der häufigste HLA-Haplotyp bei Kaukasiern.

1.1.2 FNAIT-Erkrankung

Die FNAIT-Erkrankung wird durch Antikörper verursacht, die sich gegen die vom Vater vererbten Alloantigene auf den fetalen Blutplättchen richten (Kjeldsen-Kragh 2020). Durch die transplazentare Passage von mütterlichen IgG-Alloantikörpern in den fetalen Kreislauf erfolgt eine Opsonierung der fetalen Thrombozyten, was zu einer Zerstörung der fetalen Blutplättchen durch verschiedene Mechanismen führt (Kjeldsen-Kragh 2020; Sachs et al. 2021a). Betroffene Neugeborene können eine inapparente Thrombozytopenie oder eine Thrombozytopenie mit Blutungszeichen aufweisen (Mueller-Eckhardt et al. 1989b). Zu den schwerwiegendsten Komplikationen zählt die intrakranielle Blutung (ICH), welche mit lebenslangen neurologischen Folgeschäden oder einer perinatalen Mortalität einhergehen kann (Dreyfus et al. 1997; Winkelhorst et

al. 2019). Die Pathogenese der FNAIT-Erkrankung ähnelt der hämolytischen Erkrankung des Neugeborenen (*hemolytic disease of the fetus and newborn*; HDFN) und der neonatalen alloimmunen Neutropenie (*neonatal alloimmune neutropenia*; NIN) (Mueller-Eckhardt et al. 1989c). Im Vergleich zu der HDFN und NIN tritt die FNAIT-Erkrankung schon in der ersten Schwangerschaft auf (Sachs et al. 2021a; Kiefel 2011; Kaplan et al. 1991). Um schwerwiegende Komplikationen bei den betroffenen Föten oder Neugeborenen sowie in einer Folgeschwangerschaft zu verhindern, ist eine frühzeitige Erkennung und Behandlung von großer Bedeutung (Sachs et al. 2021a). Am häufigsten wird eine FNAIT-Erkrankung in der kaukasischen Bevölkerung durch maternale Antikörper gegen das HPA-1a-Antigen nachgewiesen (Curtis u. McFarland 2014; Mueller-Eckhardt et al. 1990; Davoren et al. 2004).

1.1.3 Inzidenz FNAIT

Die geschätzte Inzidenz der maternalen HPA-1a Immunisierung liegt bei den Kaukasiern zwischen ein bis zwei Neugeborenen von 1000 Lebendgeburten pro Jahr (Mueller-Eckhardt et al. 1989b; Turner et al. 2005; Williamson 1998; Kjeldsen-Kragh et al. 2007; Risson et al. 2012; Kamphuis et al. 2014). Die Inzidenz der ICH liegt bei einer von 10.000 Schwangerschaften (Kamphuis et al. 2014). Zur Berechnung der Inzidenz werden prospektive Screening- und Interventionsstudien schwangerer Frauen herangezogen (Sachs et al. 2021a). Die Interventionen könnten möglicherweise den Schweregrad der Krankheitsverläufe beeinflussen. Aufgrund der eingeschränkten Beobachtung des natürlichen Verlaufs sind die bisherigen Studien nur begrenzt beurteilbar. Somit könnte die tatsächliche Inzidenz der schweren FNAIT-Fälle deutlich höher liegen (Refsum et al. 2018; Kamphuis et al. 2014). Da es zudem keine routinemäßigen Screeningprogramme für FNAIT gibt, besteht die Möglichkeit, dass viele klinisch inapparente Fälle unentdeckt bleiben und die FNAIT-Inzidenz höher liegen könnte (Davoren et al. 2002; Sachs et al. 2021a).

1.1.4 Pathogenese FNAIT

Immunisierung

Die Inkompatibilität des HPA-Merkmals zwischen Mutter und Kind ist die Voraussetzung für eine Immunisierung. Eine Alloimmunisierung, beispielweise gegen das HPA-1a-Merkmal entsteht, wenn die Schwangere homozygot für ein Allel (in diesem Fall HPA-1bb) ist und der Fetus das antithetische Allel von seinem Vater ererbt hat (Sachs 2013). Der Fetus ist immer heterozygot (HPA-1ab) (Sachs et al. 2021a). Der Vater kann sowohl homozygot als auch heterozygot für das Allel sein (HPA-1aa oder HPA-1ab).

Die Alloimmunisierung gegen das HPA-1a-Merkmal kann bereits während der ersten Schwangerschaft stattfinden (Kaplan et al. 1991; Killie et al. 2008). Es ist derzeit nicht bekannt, ob fetale Thrombozyten schon frühzeitig in der Schwangerschaft in den fetalen Kreislauf gelangen (Kumpel u. Manoussaka 2012). Es existieren verschiedene Theorien über die Pathogenese der Immunisierung. Zum Beispiel könnten Partikel von $\alpha_v\beta_3$ -Integrin tragenden Synzytiotrophoblasten in die maternale Zirkulation gelangen und konsekutiv eine frühe Alloimmunisierung auslösen (Palmeira et al. 2012). Alternativ denkbar ist eine spätere maternale Alloimmunisierung gegen das HPA-1-Merkmal durch die Expression von $\alpha_{IIb}\beta_3$ -Integrinen auf der Thrombozytenmembran (Curtis 2015), da das HPA-Merkmal bereits in der 16. Schwangerschaftswoche (SSW) auf den fetalen Thrombozyten exprimiert wird (Gruel et al. 1986). Tatsächlich tritt nur in 25 % der Fälle eine HPA-1a-Alloimmunisierung im Verlauf einer inkompatiblen Schwangerschaft auf (Kjeldsen-Kragh et al. 2007).

Die Rolle von HLA-DRB3*01:01

Die β_3 -Integrin tragenden Zellen oder Zellfragmente werden von mütterlichen dendritischen Zellen phagozytiert (Kumpel u. Manoussaka 2012). In der Folge werden die HPA-Peptide auf Haupthistokompatibilitätskomplex (*Major Histocompatibility Complex*; MHC) -Molekülen auf den dendritischen Zellen präsentiert und die Aktivierung von T-Zellen ausgelöst (Ahlen et al. 2009; Kumpel u. Manoussaka 2012). Bei der Erkennung des HPA-1a-Antigens erfüllt insbesondere das MHC-Klasse II Molekül HLA-DRB3*01:01 eine Schlüsselrolle (Ahlen et al. 2009; L'Abbé et al. 1992; Williamson et al. 1998; Kjeldsen-Kragh et al. 2007; Valentin et al. 1990; Wienzek-Lischka et al. 2017; Ahlen et al. 2016; Kjeldsen-Kragh u. Ahlen 2020). Bei dem Leucin/Prolin-Polymorphismus des HPA-1-Alloantigensystems bestehen unterschiedliche Bindungsaffinitäten zu HLA-DRB3*01:01 (Ahlen et al. 2016; Wu et al. 1997). In dem HPA-1a-Antigen fungiert Leu33 als Ankerrest für die Peptidbindungsfurche von HLA-DRB3*01:01 und ermöglicht eine stabile Peptid-MHC-Bindung. Somit wird das HPA-1a-Peptid den T-Helferzellen besonders effektiv präsentiert, welche die humorale Antwort gegen das HPA-1a-Antigen koordinieren (Anani Sarab et al. 2009; Sachs et al. 2021a). Im Gegensatz dazu bindet bei dem HPA-1b-Antigen das Pro33 schlechter an HLA-DRA/DRB3*01:01 was eine reduzierte T-Helferzellenpräsentation zur Folge hat (Ahlen et al. 2016). Bei einer Analyse von prospektiven Studien stellten Kjeldsen-Kragh und Olsen (Kjeldsen-Kragh u. Olsen 2019) fest, dass das Risiko einer Immunisierung gegen das HPA-1a-Antigen bei HPA-1a-negativen/HLA-DRB3*01:01-positiven Frauen nach der Geburt eines HPA-1a-positiven Kindes 25-mal höher liegt als bei HPA-1a-negativen/HLA-DRB3*01:01-negativen Frauen.

Antikörpersynthese

Nach der HPA-1a-Peptid-Präsentation durch die T-Helferzellen aktivieren die antigenspezifischen CD4+ T-Helferzellen die antigenspezifischen B-Zellen (Kumpel u. Manoussaka 2012). Somit wird ein Klassenwechsel von IgM zu IgG vollzogen und die anti-HPA-1a-Antikörper der IgG-Klasse werden sezerniert. Die Spezifität der kognitiven T-B-Zell-Interaktion und der Stärke der co-stimulatorischen Signale bestimmen die Stärke der Antikörpersynthese.

Diaplazentarer IgG Transport

Der plazentare Transport von mütterlichem IgG-Antikörpern erfolgt über den fetalen Fc-Rezeptor (*fragment crystallizable Receptor neonatal; FcRn*) auf den Synzytiotrophoblasten (Roopenian u. Akilesh 2007; Sachs et al. 2021a; Chen et al. 2010; Pyzik et al. 2015). In saurem pH-Milieu bindet der FcRn mit einer hohen Affinität die IgG-Antikörper (Pyzik et al. 2015). Diese gelangen durch Transzytose aus der maternalen Zirkulation über die plazentaren Villi in die fetalen Kapillaren (Sachs et al. 2021a). Der IgG-Transport beginnt ab der 13. SSW und während der Schwangerschaft steigt der fetale IgG-Spiegel stetig (Palmeira et al. 2012; Sachs et al. 2021a). In der 28. - 32. SSW erreicht der fetale IgG-Titer 50 % des maternalen IgG-Titers. Nach der 36. SSW beginnt ein steiler Anstieg. Folgend liegt zum Zeitpunkt der Geburt der IgG-Spiegel circa bei 20 - 30 % über demjenigen der Mutter.

Antikörpervermittelte Phagozytose

Nach dem plazentaren Transfer von mütterlichen anti-HPA-1a-Antikörpern in den fetalen Blutkreislauf binden diese an fetale Thrombozyten (Wiener et al. 2003). Durch die antikörpervermittelte Phagozytose der gebundenen Thrombozyten entstehen fetale Thrombozytopenien, die Blutungskomplikationen zu Konsequenz haben können. Es wird vermutet, dass die anti-HPA-1a-Antikörper auch durch die Bindung an Megakaryozyten (Liu et al. 2015) und an Endothelzellen (Santoso et al. 2016a) Blutungen verursachen können (Kjær et al. 2020).

1.1.5 Spezifität der maternalen Alloantikörper und Assoziation zum klinischen Verlauf

Anti-HPA-1a-Antikörper

Anti-HPA-1a-Antikörper nehmen in der kaukasischen Bevölkerung bei Weitem die größte klinische Bedeutung ein (Kiefel 2011). In etwa 80 % der serologisch bestätigten FNAIT-Fälle werden anti-HPA-1a-Antikörper beschrieben (Curtis u. McFarland 2014; Mueller-Eckhardt et al. 1990; Davoren et al. 2004). Es wurden drei verschiedene Subtypen von anti-HPA-1a-Antikörpern nachgewiesen, die mit unterschiedlicher Affinität an β_3 -Integrinkomplexe binden (Santoso et al. 2016b). Dazu gehören anti- $\alpha_{11b}\beta_3$, anti- β_3 und anti- $\alpha_v\beta_3$, welche mit den jeweiligen Integrinkomplexen reagieren und zu unterschiedlichen pathophysiologischen Konsequenzen führen (*Kapitel 1.1.1: Die Alloantigene auf den Thrombozyten*). Unter anderem bindet der anti- $\alpha_v\beta_3$ -Antikörper bevorzugt an den Vitronectinrezeptor und ist mit dem Auftreten einer ICH assoziiert (Sachs et al. 2021a).

Anti-HPA-5b-Antikörper

Anti-HPA-5b-Antikörper werden nach dem anti-HPA-1a-Antikörpern am zweithäufigsten bei FNAIT-Verdachtsfällen nachgewiesen (Mueller-Eckhardt et al. 1990; Kaplan et al. 1991; Hurd u. Lucas 2004; Davoren et al. 2004; Ghevaert et al. 2007). Anti-HPA-5b-Antikörper werden oft im Rahmen der ersten Schwangerschaft gebildet, ohne dass diese eine neonatale Thrombozytopenie oder Blutungskomplikationen auslösen (Panzer et al. 1995; Ohto et al. 2004). In Einzelfällen sind anti-HPA-5b-Antikörper im Zusammenhang mit ICH-Fällen nachgewiesen worden (Crighton et al. 2017; Dubruc et al. 2016; Ghevaert et al. 2007; Kamphuis et al. 2017b; Kaplan et al. 1991; Moncharmont et al. 2007b; Paladini et al. 2007; Refsum et al. 2018; Tiblad et al. 2003).

Antikörper gegen andere HPA-Antigene

Der Nachweis von Antikörpern gegen andere HPAs erfolgt vorwiegend bei klinischem FNAIT-Verdacht (Sachs et al. 2021a). In etwa 5 % der FNAIT-Fälle werden bei Kaukasiern Antikörper gegen andere HPAs detektiert (Mueller-Eckhardt et al. 1990: 105). Bei einigen wenigen FNAIT-Fällen wurden anti-HPA-2a-Antikörper (Bizzaro u. Dianese 1988; Kroll et al. 1994; Kiefel 2011), anti-HPA-3a-Antikörper (McGrath et al. 1989; Kiefel 2011; Davoren et al. 2004) und anti-HPA-15b-Antikörper (Berry et al. 2000; Moncharmont et al. 2007a) im maternalen Serum detektiert. In der japanischen Population sind anti-HPA-4b-Antikörper am häufigsten bei einer klinisch apparenten FNAIT nachweisbar (Sachs et al. 2021a; Ohto et al. 2004), aber auch in der kaukasischen Bevölkerung wurden in einzelnen FNAIT-Fällen anti-HPA-4b-Antikörper

identifiziert (Morel-Kopp et al. 1992; Puig et al. 1993; Kiefel 2011). Da es sich bei den meisten genannten Antikörpern gegen thrombozytäre Antigene um einzelne Fallberichte oder kleinere Fallserien handelt, sind tragfähige Aussagen zur Prognose bei einer weiteren Schwangerschaft kaum möglich (Sachs et al. 2021a).

Anti-CD36-Antikörper

Auch eine Isoimmunisierung gegen CD36 (anti-Nak(a)) kann eine FNAIT auslösen (Curtis et al. 2002). Die anti-CD36-Isoantikörper werden vorwiegend in der orientalischen, asiatischen und afrikanischen Bevölkerung beobachtet (Tomiya et al. 1990; Curtis u. Aster 1996; Sachs et al. 2021a). Das klinische Bild ähnelt einer anti-HPA-Antikörper vermittelten FNAIT. Bei fehlendem anti-HPA-Antikörper und einer fetalen oder neonatalen Thrombozytopenie und/oder Blutungskomplikationen sollte eine Isoimmunisierung gegen CD36 in Betracht gezogen werden (Curtis et al. 2002), insbesondere bei Menschen, die afrikanischer oder asiatischer Abstammung sind.

Anti-ABO-Antikörper

Antikörper im ABO-Blutgruppensystem haben in der Regel keinen Einfluss auf die FNAIT-Erkrankung (Curtis et al. 2008). Nur in einzelnen Fallberichten werden Antikörper gegen das ABO-Blutgruppensystem mit FNAIT-Fällen in Verbindung gebracht. Zum Beispiel verursachten in einem Fall maternale anti-B-Antikörper eine Thrombozytopenie bei einem Säugling mit einem Hochexpressions-Typ-II-Phänotyp (Curtis et al. 2008; Alcorta et al. 1996; Miserre et al. 2022).

Anti-HLA-Antikörper

Neben den Antikörpern gegen das ABO-Blutgruppensystem werden auch Antikörper gegen HLA-Klasse-I Antigene in einzelnen Fallberichten mit einer FNAIT-Erkrankung assoziiert (Starcevic et al. 2010; Meler et al. 2017; del Rosario et al. 1998; Okubo et al. 2019). Nach der Geburt werden bei circa 50 % der Schwangeren anti-HLA-Antikörper detektiert (Masson et al. 2013; Vilches u. Nieto 2015; Sachs et al. 2020; Sachs et al. 2021a). Aufgrund dieser Ergebnisse blieb die ursächliche Rolle von mütterlichen anti-HLA-Klasse-I-Antikörpern bei FNAIT eine lange Zeit umstritten. In einer retrospektiven Analyse von 144 FNAIT-Fällen mit positiven anti-HPA-1a-Antikörpernachweis konnte kein Zusammenhang zwischen mütterlichen anti-HLA-Klasse-I-Antikörpern und der neonatalen Thrombozytenzahl, dem Geburtsgewicht oder der Inzidenz von ICH, festgestellt werden (Sachs et al. 2020). In der selben Publikation zeigte sich auch in der durchgeführten Metaanalyse über fünf prospektive Screeningstudien keine Assoziation zwischen anti-HLA-Klasse-I-Antikörpern und einer neonatalen Thrombozytopenie

(Sachs et al. 2020). Daraus lässt sich schließen, dass anti-HLA-Klasse I-Antikörper nach dem aktuellen Wissensstand keine essenzielle Rolle in der FNAIT-Pathogenese einnehmen und auch nicht als Risikofaktor für die Schwere der Erkrankung angesehen werden können.

1.1.6 Symptomatik FNAIT

Das klinische Bild

In den fetalen Blutkreislauf gelangende IgG-Antikörper können eine vielfältige Klinik des Fetus oder Neugeborenen zur Konsequenz haben (Kjeldsen-Kragh 2020). Diese reicht von einer klinisch asymptomatischen Thrombozytopenie bei einem ansonsten gesunden Fetus oder Neugeborenen bis hin zu schweren Blutungskomplikationen (Tiller et al. 2013; Sachs et al. 2021a). Zu den häufigsten Blutungszeichen gehören Petechien (90 %), Hämatome (66 %) und Meläna (30 %) (Mueller-Eckhardt et al. 1989a). Andere weniger häufige Blutungszeichen sind Hämoptysen (8 %), Netzhautblutungen (7 %) oder eine Hämaturie (3 %). Die gefürchtetste Komplikation, welche in bis zu 20 % der FNAIT-Fälle auftritt, ist die ICH (Lieberman et al. 2019).

Die intrakranielle Blutung

Retrospektive Studien zeigten, dass ICHs meistens pränatal nach der 27. SSW auftreten (Tiller et al. 2013; Spencer u. Burrows 2001; Delbos et al. 2016; Refsum et al. 2018; Kjeldsen-Kragh 2020). In circa 60 % der Fälle ist das erstgeborene Kind von einer ICH betroffen (Tiller et al. 2013). Die ICH ist in circa 45 % der Fälle intraparenchymal lokalisiert und jeweils zu circa 30 % ist die ICH subdural oder intraventrikulär lokalisiert. Frühgeborene sind mehr von intra- und periventrikulären Blutungen betroffen, wohingegen Reifgeborene mehr unter intraparenchymalen und subduralen aber auch subarachnoidalen Blutungen leiden (Refsum et al. 2018). Der klinische Verlauf der ICH ist häufig schwerwiegender als der durch eine andere Pathologie ausgelöste ICH (Spencer u. Burrows 2001; Mao et al. 1999; Jocelyn u. Casiro 1992; Bonacossa u. Jocelyn 1996; Kamphuis et al. 2017a). Folge einer ICH ist ein hämorrhagischer Schlaganfall. Porenzephalitische Zysten können aber auch die Folge einer ICH sein, welche zu einer Ventrikulomegalie führen können (Winkelhorst et al. 2019). In etwa 30 - 50 % der ICH-Fälle ist die perinatale Mortalität die Folge (Lieberman et al. 2019; Refsum et al. 2018). In circa 60 % der überlebenden ICH-Fälle sind lebenslange neurologische Folgeschäden die Konsequenz (Sachs et al. 2021a; Dreyfus et al. 1997; Winkelhorst et al. 2019; Kamphuis et al. 2017a). Zu den neurologischen Folgeschäden

zählen mentale Retardierungen, Zerebralpareesen, kortikale Blindheit und epileptische Anfälle (Knight et al. 2011; Kamphuis et al. 2010; Madani et al. 2012).

1.1.7 Diagnostik der FNAIT

Eine FNAIT, die in einer Erstschwangerschaft auftritt, wird meist erst in der Neugeborenenperiode diagnostiziert (Regan et al. 2019). Sie ist die Hauptursache für eine isolierte schwere Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl $< 50 \times 10^9/l$) bei ansonsten gesunden Neugeborenen (Murphy et al. 2002; Kamphuis et al. 2014). Aber auch fetale oder neonatale Blutungen können eine FNAIT-Verdachtsdiagnose begründen (Winkelhorst et al. 2017b). Die Diagnose einer FNAIT wird bestätigt, wenn mütterliche anti-HPA-Antikörper gegen fetale/neonatale HPA-Antigene nachgewiesen werden (die von der Mutter nicht exprimiert werden) (Sachs 2020; Kjær et al. 2020).

In seltenen Fällen wird eine FNAIT bei der Erstschwangerschaft *de novo* durch eine sonographische Detektion einer Ventrikulomegalie festgestellt (Regan et al. 2019). In diesen Fällen wird folgend ein mütterliches Screening auf anti-HPA-Antikörper durchgeführt.

In der hier vorliegenden Dissertation wird im späteren Verlauf ein Screeningprogramm vorgestellt, welche eine weitere Möglichkeit darstellt, eine FNAIT in der ersten Schwangerschaft zu diagnostizieren (*Kapitel 1.1.9: Allgemeines HPA-Screeningprogramm*).

Neonatale Thrombozytopenie

Die Verdachtsdiagnose einer FNAIT wird bei Neugeborenen mit einer isolierten Thrombozytopenie gestellt. Innerhalb der ersten Lebenstage sinkt die postpartale Plättchenzahl häufig ab (Kawaguchi et al. 2014; Mueller-Eckhardt et al. 1989b; Dreyfus et al. 1997) und erreicht nach circa drei Tagen ihren Tiefpunkt (*Nadir*) (Kaplan et al. 1991). In dieser Zeit ist eine regelmäßige Bestimmung der neonatalen Thrombozytenzahl essenziell, um Thrombozytopenien auch über den ersten postpartalen Tag hinaus zu detektieren.

Serologische Diagnostik

Die serologische Diagnostik basiert auf dem Nachweis des anti-HPA-Antikörpers im maternalen Serum. Heute werden spezialisierte in-house Testverfahren zur Detektion der anti-HPA-Antikörper verwendet (Campbell et al. 2007; Sachs et al. 2021a). Diese basieren auf der monoklonalen Antikörper-spezifischen Immobilisierung von Thrombozytenantigenen (*monoclonal antibody-specific immobilisation of platelet antigen*; MAIPA), einem Test der von Kiefel et al. (Kiefel et al. 1987) entwickelt wurde

und aus einer Reihe von Gründen den Goldstandard zur Antikörperdetektion darstellt. Zum einen ist der Test Glykoprotein-spezifisch und vermeidet die Interferenz mit anti-HLA-Antikörpern. Zum anderen können durch ein *Crossmatch* mit neonatalen oder väterlichen Thrombozyten auch seltene HPA-Antikörper nachgewiesen werden (Rousseau et al. 2004). Ein weiterer Vorteil des MAIPA-Verfahrens ist, dass auch trotz einer geringen Bindungsstellenanzahl auf der Thrombozytenmembran der Nachweis des anti-HPA-Antikörpers möglich ist (Kiefel et al. 1989b). Zum Beispiel besitzt das HPA-5-Antigensystem eine geringe Anzahl an Bindungsstellen auf der Plättchenoberfläche. Eine homozygote HPA-5bb Person besitzt ca. 2000 anti-HPA-5b-Antigen-Bindungsstellen und eine heterozygote Person ca. 1000 Bindungsstellen (Campbell-Lee et al. 2003). Die geringe Anzahl der Bindungsstellen erschwert den Nachweis des Antikörpers (Kaplan et al. 1991; Mueller-Eckhardt et al. 1990). Andere mögliche Testverfahren zur Antikörperdetektion sind der modifizierte Antigen-Capture-ELISA-Test (*modified antigen capture ELISA*; MACE) und die simultane Analyse spezifischer Thrombozyten-Antikörper (*simultaneous analysis of specific platelet antibodies*; SASPA) (Sachs et al. 2021a) sowie die *Luminex-Mikrobeads*-Methode (Tao et al. 2019).

Molekulare Diagnostik

Eine HPA-Genotypisierung erfolgt mittels sequenzspezifischer Primer-Polymerase-Kettenreaktion (*sequence-specific primer-polymerase chain reaction*; PCR-SSP), *restriction fragment length polymorphism-PCR* (PCR-RFLP) oder *TaqMan real-time-PCR* (Arinsburg et al. 2012). Bei einem positiven anti-HPA-Antikörpernachweis sollte eine mütterliche HPA-Genotypisierung zur Bestätigung der Serologie erfolgen. Zudem sollte eine neonatale Genotypisierung zur Bestätigung der HPA-Inkompatibilität vorgenommen werden. Darüber hinaus sollte der Vater HPA-Genotypisiert werden, um das fetale/neonatale Erkrankungsrisiko während einer nächsten Schwangerschaft zu bestimmen. Bei einem homozygoten Vater (z. B. HPA-1aa) wird das nächstgeborene Kind zu 100 % von einer FNAIT betroffen sein, wohingegen bei einer heterozygoten paternalen Konstellation (z. B. HPA-1ab) nur ein 50 %-iges Risiko besteht, dass das Kind an einer FNAIT leidet (Sachs et al. 2021b). Bei einem heterozygoten Vater sollte eine nicht-invasive fetale HPA-Typisierung während der Folgeschwangerschaft stattfinden, um das Risiko einer FNAIT zu ermitteln. Zur nicht-invasiven fetalen HPA-Typisierung werden heute Technologien wie *Next Generation Sequencing*, *digitale PCR* und *COLD-PCR* genutzt, um amplifizierte Sequenzen von zellfreier fetaler DNA aus dem maternalen Serum zu analysieren (Nogués 2020). Der nicht-invasiven Bestimmung steht die invasiv-diagnostische Amniozentese zur Bestimmung des fetalen HPA-Genotyps gegenüber (Kjeldsen-Kragh 2020). Falls eine invasiv-diagnostische Methode gewünscht

ist, sollte eine Amniozentese erfolgen, da eine Chorionzottenbiopsie das Risiko für eine Alloimmunisierung erhöht (Moise u. Carpenter 1990; Sachs et al. 2021b).

Bei einem positiven anti-HPA-Antikörpernachweis und einer kompatiblen Schwangerschaft kommen unterschiedliche Ursachen infrage (de Vos et al. 2021). Zum einen könnte der Vater heterozygot für das HPA-Merkmal sein. Zum anderen könnte die Immunisierung in einer früheren Schwangerschaft stattgefunden haben. Auch möglich ist eine frühere Schwangerschaft mit einem anderen Erzeuger oder eine vorangegangene maternale Thrombozytentransfusion.

1.1.8 Differenzialdiagnosen der FNAIT

Eine neonatale Thrombozytopenie kann neben der FNAIT verschiedene Ursachen aufweisen (Uhrynowska et al. 2000). Zur Identifizierung der Ursache einer Thrombozytopenie ist die klinische Vorgeschichte, das Erscheinungsbild, das Schwangerschaftsalter des Kindes und der Zeitpunkt des Auftretens der Thrombozytopenie von Bedeutung (Chakravorty u. Roberts 2012). Der Zeitpunkt des Auftretens der Thrombozytopenie kann in früh (< 72 Stunden nach der Geburt) und spät (> 72 Stunden nach der Geburt) unterteilt werden. Die häufigsten Ursachen für eine frühe Thrombozytopenie ereignen sich häufig prä- oder peripartal. Dazu gehören die chronische fetale Hypoxie, die perinatale Asphyxie, eine kongenitale Infektion (Röteln, Zytomegalie Virus), eine neonatale Sepsis, aber auch verschiedene weitere Erkrankungen, wie späte Schwangerschaftsgestosen oder die toxische Wirkung etwaiger Medikamente (Thiazide, Steroide, Chlorpropamid, Tolbutamid) (Elewaut et al. 1991; Uhrynowska et al. 2000; de Vos et al. 2021; Chakravorty u. Roberts 2012). Bei den Neugeborenen mit einer späteren Thrombozytopenie ist meist eine perinatale Infektion (E.coli, Streptokokken der Gruppe B) oder eine nekrotisierende Enterokolitis ursächlich (Chakravorty u. Roberts 2012). Eine Frühgeburtlichkeit oder ein kleines Gestationsalter (*small for gestational age*; SGA) geben weitere Hinweise auf mögliche neonatale Erkrankungen (de Vos et al. 2021; Chakravorty u. Roberts 2012).

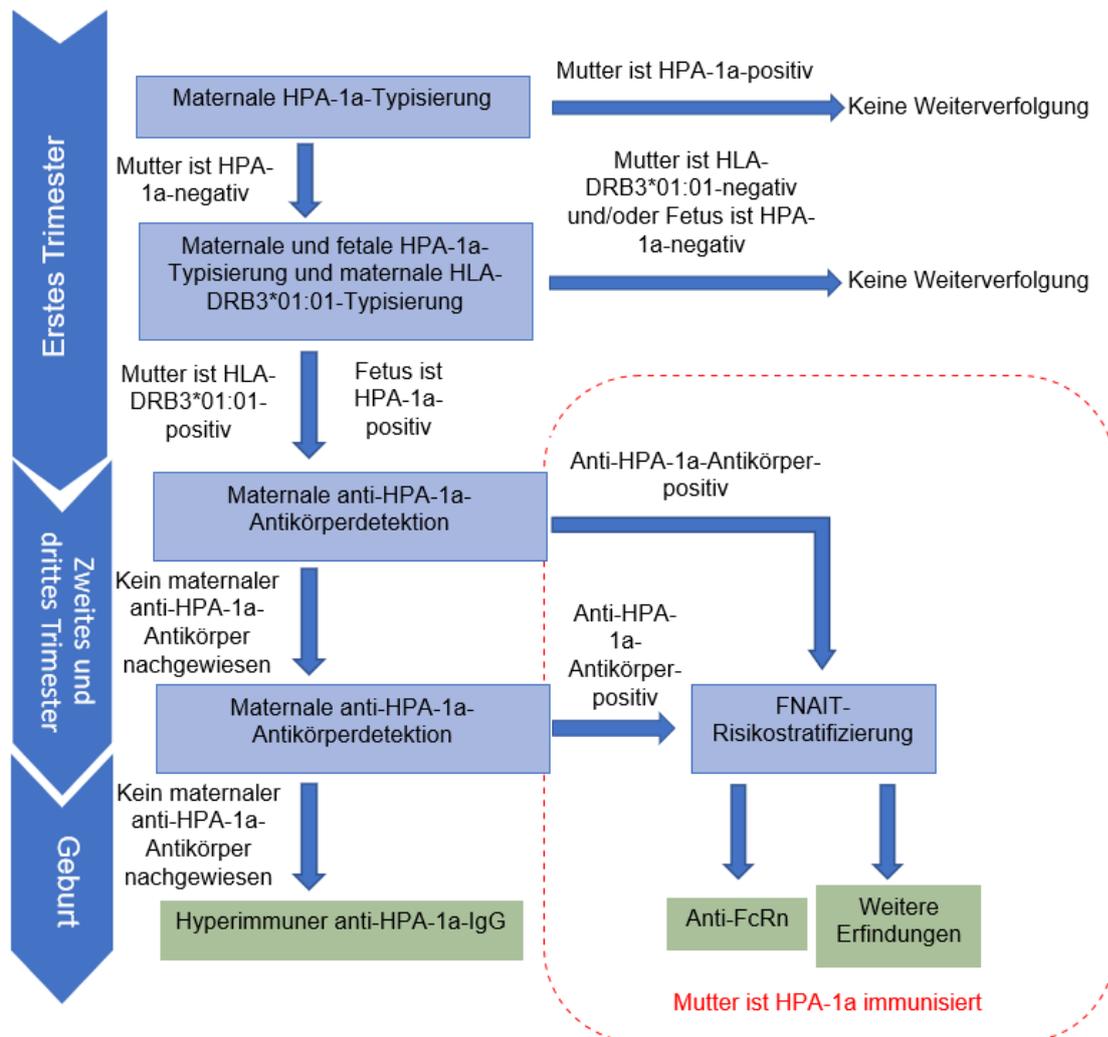
1.1.9 Allgemeines HPA-Screeningprogramm

Um eine FNAIT-Erkrankung bestmöglich zu therapieren, sollten das potenzielle Risiko der Entstehung einer fetalen oder neonatalen Alloimmunthrombozytopenie frühzeitig bei allen schwangeren Frauen bestimmt werden (Bussel et al. 2021). Der Algorithmus eines möglichen Screeningverfahrens wurde von J. Kjeldsen-Kragh im Rahmen des DGTI Kongresses 2022 präsentiert (Kjeldsen-Kragh J., 2022, 22. September, VS-9-1-New Prospects for Treatment and Prophylaxis of Fetal and Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia bei dem DGTI Kongress, Mannheim [eigene Mitschrift]) (*Abbildung 2 Algorithmus eines allgemeinen Antikörperscreenings von Schwangerschaften und zukünftige blockierende Antikörper*).

Im ersten Trimester sollte ein Screening nach dem maternalen HPA-1a-Antigen erfolgen. Bei einer HPA-1a-positiven Mutter besteht keine Notwendigkeit die Schwangerschaft weiter zu verfolgen, da die Mutter keinen anti-HPA-1a-Antikörper ausbilden wird, wohingegen bei einer HPA-1a-negativen Schwangeren die Patientin folgend auf das HLA-DRB3*01:01-Allel untersucht werden sollte. Bei einer HLA-DRB3*01:01 negativen Mutter oder einem HPA-1a-negativen Kind wird die Schwangerschaft nicht weiterverfolgt. Indessen sollte bei einer HLA-DRB3*01:01-positiven Mutter oder einem HPA-1a-positiven Kind im maternalen Serum nach dem anti-HPA-1a-Antikörper gesucht werden. Falls in dem ersten Trimester kein anti-HPA-1a-Antikörper nachgewiesen werden konnte, sollte die Detektion erneut im zweiten und dritten Trimester erfolgen. Bei weiterhin fehlendem anti-HPA-1a-Antikörper könnte in Zukunft eine Möglichkeit einer FNAIT-Prophylaxe mit einem anti-HPA-1a-Antikörper bestehen (*Kapitel 1.1.11: Prophylaxe fetaler/neonataler Blutungen bei FNAIT*).

Eine FNAIT-Risikoschwangerschaft besteht bei einem nachgewiesenen anti-HPA-1a-Antikörper und zudem einer inkompatiblen Schwangerschaft mit einer HPA-1a-negativen/HLA-DRB3*01:01-positiven Schwangeren und einem HPA-1a-positiven Kind. Bei nachgewiesener Risikoschwangerschaft sollte eine Stratifizierung in eine Hochrisiko- oder Niedrigrisikoschwangerschaft folgen (*Kapitel 1.1.10: Risikostratifizierung FNAIT*). Je nach Grad der Risikoschwangerschaft erfolgt eine individuelle präpartale Behandlung. Eine weitere zukünftige Therapieoption könnten dabei monoklonale Antikörper (*monoclonal antibody*; mAB) gegen FcRn darstellen (*Kapitel 1.1.11: Prophylaxe fetaler/neonataler Blutungen bei FNAIT*).

Abbildung 2 Algorithmus eines allgemeinen Antikörperscreenings von Schwangerschaften und zukünftige blockierende Antikörper (modifizierte Abbildung nach Kjeldsen-Kragh J., 2022, 22. September, VS-9-1-New Prospects for Treatment and Prophylaxis of Fetal and Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia bei dem DGTI Kongress, Mannheim)



1.1.10 Risikostratifizierung FNAIT

Prognosefaktoren für eine HPA-1a-Alloimmunisierung

Wie bereits beschrieben, besteht ein zuverlässiger Prädiktor für eine HPA-1a-Alloimmunisierung in einem positiven maternalen HLA-DRB3*01:01 Allel (Ahlen et al. 2009; L'Abbé et al. 1992; Williamson et al. 1998; Kjeldsen-Kragh et al. 2007; Valentin et al. 1990; Wienzek-Lischka et al. 2017; Ahlen et al. 2016; Kjeldsen-Kragh u. Ahlen 2020). Etwa 30 % der HPA-1a-negativen Frauen mit einem inkompatiblen Kind und dem HLA-DRB3*01:01 Allel sind immunisiert und bilden anti-HPA-1a-Antikörper aus (Ahlen et al. 2012). Der positive prädikative Wert für eine anti-HPA-1a-Antikörper Alloimmunisierung

bei einer HPA-1bb Frau mit einem inkompatiblen Kind und einem positiven HLA-DRB3*01:01 Allel liegt bei 0,269 (Kjeldsen-Kragh u. Ahlen 2020). Nur bei 2 % der Frauen ohne das HLA-DRB3*01:01 Allel sind anti-HPA-1a-Antikörper nachweisbar (negativ prädikativer Wert: 0,983) (Kjeldsen-Kragh u. Ahlen 2020; Sachs et al. 2021b).

Prognosefaktoren für den Schweregrad der FNAIT-Erkrankung

Bei einer anti-HPA-1a-immunisierten Schwangeren ist es derzeit nicht möglich, den Verlauf und den Schweregrad der FNAIT-Erkrankung vorherzusagen. Eine Risikostratifizierung sollte erfolgen, um eine adäquate Therapie zu gewährleisten (Sachs 2020). Es bestehen viele Prädiktoren für den Schweregrad der FNAIT-Erkrankung, allerdings erreichen nur wenige ein ausreichend hohes Maß an Zuverlässigkeit, um Aussagen über das weitere Therapieregime zu erlauben. Bisher beschränkten sich die Möglichkeiten zur Bestimmung des Risikos einer schweren FNAIT-Erkrankung größtenteils auf den Verlauf der FNAIT-Schwangerschaften in der Vorgeschichte (Kjeldsen-Kragh 2020).

Eine prospektive Studie von Tiller et al. (Tiller et al. 2016) zeigte, dass die Thrombozytenzahl der FNAIT-betroffenen Indexschwangerschaft keine verlässliche Aussage über die Thrombozytenzahl der inkompatiblen Folgeschwangerschaft erlaubt. Bei 45 identifizierten inkompatiblen Folgeschwangerschaften war die neonatale Thrombozytenzahl in der nachfolgenden Schwangerschaft im Vergleich zur entsprechenden Index-Schwangerschaft verbessert (18 %), unverändert (52 %) oder verschlechtert (30 %) (Tiller et al. 2016; Sachs et al. 2021b). Dennoch war bei einer überwiegenden Zahl der Fälle von Erstgeborenen mit einer schweren neonatalen Thrombozytopenie auch in der folgenden inkompatiblen Schwangerschaft mit einer ausgeprägten Thrombozytopenie zu rechnen.

Die ICH-Wiederholungswahrscheinlichkeit wird sehr unterschiedlich angegeben. Einige Autoren berichten über eine ICH-Wiederholungswahrscheinlichkeit zwischen 79 % (Radder et al. 2003) und 85 % (Bussel et al. 2010) in der folgenden Risikoschwangerschaft ohne bestehende Therapie, wohingegen in manchen Studien die nachfolgenden Geschwisterkinder keine ICH entwickelten (Sachs 2020). Auch der Schweregrad der Thrombozytopenie kann keine Aussage über das Blutungsrisiko treffen (Ghevaert et al. 2007; Sachs et al. 2021a).

In jüngster Vergangenheit wurden neue Möglichkeiten der Risikostratifizierung vorgeschlagen (Sachs 2020). Darunter fallen Risikofaktoren, die das Ausmaß der neonatalen/fetalen Thrombozytopenie oder das Auftreten einer ICH bei einer anti-HPA-1a-vermittelten FNAIT beeinflussen. Mögliche modulierende Faktoren können durch die

mütterliche Immunantwort, durch die plazentare Versorgung oder durch etwaige intrafetale Prozesse bedingt sein.

Eine kürzlich publizierte Übersichtsarbeit analysierte, ob die Höhe des anti-HPA-1a-Antikörperspiegels zur Identifizierung von Risikoschwangerschaften genutzt werden kann (Kjaer et al. 2019). Die Ergebnisse zeigten in prospektiven Studien einen hohen negativen Vorhersagewert (88 - 95 %) zur Identifizierung von Fällen mit einem geringen FNAIT-Risiko. Dennoch war der positive Vorhersagewert sowohl in prospektiven als auch in retrospektiven Studien niedrig (54 - 97 %). Somit hat der Antikörpertiter das Potenzial den Schweregrad vorherzusagen. Der Titer eignet sich aber nicht für die endgültige Risikostratifizierung.

Neben der Antikörperkonzentration ist die Antikörperglykosylierung ein möglicher Prädiktor für den Schweregrad der FNAIT-Erkrankung (Sachs et al. 2021b; Sachs 2020). Die IgG-Antikörper sind Glykoproteine mit einer verzweigten Zuckereinheit, die an jeder Kette in der Fc-Domäne an Asparagin 297 gebunden sind (Shinkawa et al. 2003; Sachs et al. 2021b). Die Fc-Glykosylierung hat Einfluss auf die Effektor-Funktionen der Antikörper und kann die Bindung an Phagozyten-IgG-Fc-Rezeptoren (FcγR) beeinflussen (Sonneveld et al. 2016; Kapur et al. 2014; Sachs et al. 2021b). Es wurde gezeigt, dass eine geringere Fc-Fucosylierung und zum anderen eine erhöhte Fc-Galactosylierung mit einer niedrigeren neonatalen Thrombozytenzahl assoziiert sind (Kapur et al. 2014; Sonneveld et al. 2016; de Vos et al. 2021). Ein kausaler Zusammenhang zwischen einer Fc-Glykosylierung und dem Vorkommen einer ICH war nicht detektierbar (Sachs et al. 2021b). Gleichzeitig konnte nicht bestimmt werden, ab welchem Grad der Hypofucosylierung mit einer schweren Thrombozytopenie gerechnet werden muss.

Ein weiterer möglicher Prädiktor für das Vorkommen einer ICH ist die Detektion des anti- $\beta_3\alpha_v$ -Integrin-Antikörpers, der einen der drei anti-HPA-1a-Antikörpersubtypen darstellt (Sachs et al. 2021b). Dieser Antikörpersubtyp interagiert insbesondere mit Endothelzellen, während die Bindung an Thrombozyten eher schwach ausgeprägt ist (Santoso et al. 2016b; Sachs 2020). In einer Studie wurden FNAIT-Fälle mit und ohne ICH verglichen (Santoso et al. 2016b). Es wurde gezeigt, dass die anti- $\beta_3\alpha_v$ -Integrin-Antikörper die Endothelzellenfunktion unter Laborbedingungen beeinflussen. Sie blockierten die Bindung an Vintronectin, erhöhten die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies und induzierten die Endothelzell-Apoptose. Der Nachweis des anti- $\beta_3\alpha_v$ -Subtyps könnte somit ein Prädiktor für das Vorkommen einer ICH darstellen (Sachs et al. 2021b).

Ob die ABO-Blutgruppen der Mütter und/oder Föten den Schweregrad der fetalen und neonatalen alloimmunen Thrombozytopenie beeinflussen, bleibt umstritten. Ahlen et al. stellten fest, dass die maternalen Blutgruppenantigene die Immunantwort gegen das HPA-1a-Antigen bedingen (Ahlen et al. 2012). Immunisierte Frauen mit der Blutgruppe O hatten ein geringeres Risiko, ein Kind mit einer schweren NAIT zu gebären als Frauen mit der Blutgruppe A, wohingegen in der retrospektiven Studie von Misserre et al. (Misserre et al. 2022) keine Assoziation zwischen der ABO-Blutgruppen der Mütter und/oder Föten und dem Schweregrad der fetalen und neonatalen alloimmunen Thrombozytopenie feststellen konnte.

In Bezug auf die plazentare Versorgung ist eine chronisch basale Zottenentzündung häufiger mit einem schlechteren fetalen Ausgang assoziiert (Dubruc et al. 2016). Beispiele stellen dabei ein intrauteriner fetaler Tod (intrauterine fetal death; IUFD), eine ICH oder gastrointestinale oder pulmonale Blutungen dar.

Intrafetale Prozesse werden durch das Geschlecht des Neugeborenen beeinflusst. Männliche Neugeborene sind häufiger von einer FNAIT betroffen als weibliche (2,9 : 1) (Kaplan et al. 1991). Ebenso kommt eine ICH häufiger bei männlichen als bei weiblichen Neugeborenen vor (Tiller et al. 2013; Sachs et al. 2021b). Die Ursache für beide Beobachtungen ist bislang unbekannt. Ein möglicher Zusammenhang zwischen dem neonatalen Geburtsgewicht und dem Vorkommen einer ICH konnte bislang nicht bestätigt werden (Refsum et al. 2018; Delbos et al. 2016).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass zurzeit bei einer immunisierten Schwangeren eine verlässliche Bestimmung des fetalen Risikos einer schwerwiegenden Blutung nicht möglich ist (Sachs et al. 2021b). Dennoch erfolgt momentan zur Risikostratifizierung die Bestimmung der anti-HPA-1a-Antikörperkonzentration, welche wie schon erläutert, keine wesentliche Aussagekraft für die Schwere der FNAIT-Erkrankung zeigt. Somit ist eine Hochrisikoschwangerschaft weiterhin durch das Vorkommen einer ICH bei dem Geschwisterkind in einer früheren Schwangerschaft definiert (Sachs et al. 2021b). Wohingegen eine Niedrigrisikoschwangerschaft durch das Fehlen einer ICH bei dem vorher geborenen Geschwisterkind definiert ist.

1.1.11 Prophylaxe fetaler/neonataler Blutungen bei FNAIT

Bis zum heutigen Zeitpunkt besteht noch kein internationaler Konsensus zur Prophylaxe fetaler/neonataler Blutungen bei der FNAIT. Die Behandlung ist meist nur für Frauen zugänglich, welche in der Vorgeschichte ein Kind mit FNAIT gebären (Winkelhorst u. Oepkes 2019; Wabnitz et al. 2020). Aber auch Frauen, deren Schwester ein FNAIT-

betroffenes Kind zur Welt brachte, gehören zu dieser Gruppe. Die Identifikation einer Risikoschwangerschaft durch ein allgemeines anti-HPA-Antikörperscreeningprogramm ist bislang noch nicht etabliert. Da die FNAIT eine seltene, aber potenziell schwerwiegende Erkrankung darstellt, sollten Risikoschwangerschaften frühzeitig identifiziert und an spezialisierten Zentren betreut werden (Sachs et al. 2021b; Winkelhorst u. Oepkes 2019). Bei einer identifizierten HPA-1-a-alloimmunisierten Schwangeren sollte eine FNAIT-Risikostratifizierung erfolgen (*Kapitel 1.1.10: Risikostratifizierung FNAIT*). Je nach Beurteilung des Vorhandenseins einer Hoch- oder Niedrigrisikoschwangerschaft sollte die Prophylaxe fetaler/neonataler Blutungen individuell auf die Patientin angepasst werden (Winkelhorst et al. 2017b; Sachs et al. 2021b). Das Ziel stellt die frühzeitige Einleitung der Blutungsprophylaxe dar (Winkelhorst et al. 2017b; Wabnitz et al. 2020). Dabei ist die Anamnese beziehungsweise die Vorgeschichte der Schwangeren von besonderem Interesse, da in der Regel, wie schon im vorherigen Kapitel beschrieben, die Risikostratifizierung in der Regel nur durch den klinischen Verlauf von FNAIT betroffenen älteren Geschwisterkindern erfolgt (Sachs et al. 2021b). Die postpartale neonatale Thrombozytenzahl und/oder stattgehabte neonatale Blutungskomplikation oder eine perinatale Mortalität sind in der Anamneseerhebung von besonderem Interesse. Bei einer detektierten Risikoschwangerschaft sollte eine Genotypisierung des Vaters erfolgen. Wie bereits beschreiben, ist bei einem homozygoten (HPA-1aa) Vater das Kind zu 100 % HPA-1a-positiv, wohingegen bei einem heterozygoten Vater (HPA-1ab) eine 50 %-ige Chance besteht, dass der Fetus HPA-1a-negativ ist. In Fällen, in denen der Vater heterozygot ist (HPA-1ab) oder keine Probe des (mutmaßlichen) Vaters vorhanden ist, wird eine nicht-invasive fetale HPA-1a-Typisierung auf der Grundlage von zellfreier fetaler DNA im Plasma der Mutter durchgeführt (Bussel et al. 2021; Kjeldsen-Kragh 2020).

Pränatale Kontrollen

Bei einem heterozygoten Vater mit einem HPA-1a-positiven Kind oder homozygoten Vater sollten in der Folgeschwangerschaft regelmäßige pränatale Kontrollen erfolgen. Bisher gibt es keine Empfehlung für sonographische Kontrollen bei FNAIT-Risikoschwangerschaften (Sachs et al. 2021b). Ein mögliches sonographisches Schema wurde von Sachs et al. (Sachs et al. 2021b) vorgeschlagen. Dies beinhaltet eine Sonographie nach Fehlbildungen im ersten Trimester, welches in der 20. - 22. SSW wiederholt werden sollte. Hochrisikoschwangerschaften sollten folgend bis zur Geburt alle zwei Wochen eine weitere sonographische Kontrolle erhalten, wohingegen bei Niedrigrisikoschwangerschaften die Kontrolle alle vier Wochen stattfinden sollte.

Vorgeburtliche Behandlung

Früher bestand die FNAIT-Blutungsprophylaxe in einer ultraschallgesteuerten perkutanen Nabelschnurpunktion (*fetal bloodsampling*; FBS) und bei dem Vorhandensein einer niedrigen Thrombozytenzahl in der intrauterinen Thrombozytentransfusionen (*intra-uterine platelettransfusion*; IUPT) (Serrarens-Janssen et al. 2008; Wabnitz et al. 2020). Folge einer FBS und IUTP sind in circa 6 % der Fälle Blutungskomplikationen, welche wiederum die perinatale Mortalität erhöhen (Nicolini et al. 1988; van den Akker, E S A et al. 2007; Silver et al. 2000). Aber auch langfristig negative Effekte wie eine verstärkte Antikörperbildung sind nach der FBS möglich. Eine IUPT stellt aufgrund der kurzen Halbwertszeit keine effektive Prophylaxe gegen fetale Blutungskomplikationen dar (Kamphuis u. Oepkes 2011; Wabnitz et al. 2020). Somit sollte nur in ausgewählten Fällen eine diagnostische FBS erfolgen (Regan et al. 2019; Sachs et al. 2021b). Dabei sollte die FBS erst ab der 36. - 37. SSW stattfinden, da das Kind bei möglichen Komplikationen via Notkaiserschnitt zur Welt gebracht werden kann (Tiblad et al. 2003).

Heute stellt das intravenöse Immunglobulin G (IVIg) den Goldstandard zur fetalen/neonatalen Blutungsprophylaxe einer HPA-1a-immunisierten Frau dar (Wabnitz et al. 2020). Durch die Einführung dieser Behandlung gelang es bei 98,7 % der Schwangeren eine Wiederholung einer ICH zu verhindern (Winkelhorst et al. 2017b; Wabnitz et al. 2020). Dabei wird IVIg aufgrund fehlender Zulassung off-label verabreicht (Kjeldsen-Kragh 2020). Auch wurde bislang keine randomisierte klinische Studie gegen ein Placebo durchgeführt. Trotz der häufigen Anwendung von IVIg variiert sowohl die Empfehlung des Therapiebeginns als auch die empfohlene Dosis stark (Winkelhorst u. Oepkes 2019; Wabnitz et al. 2020). Im Allgemeinen sollte die IVIg-Therapie während einer Hochrisikoschwangerschaft (ICH in der Vorgeschichte) in der 12. - 16. SSW und bei einer Niedrigrisikoschwangerschaft (keine ICH in der Vorgeschichte) in der 20. - 22. SSW begonnen werden (Lieberman et al. 2019; Wabnitz et al. 2020). Dabei sollte die Dosis bei einer Hochrisikoschwangerschaft 1 - 2mg/kgKG wöchentlich betragen, wohingegen eine Niedrigrisikoschwangerschaft mit 0,5mg/kgKG wöchentlich behandelt werden kann (Winkelhorst et al. 2017b; Wabnitz et al. 2020). Der Nutzen einer zusätzlichen Gabe von Prednisolon (0,5mg/kgKG) zu der IVIg-Behandlung ist unklar (Regan et al. 2019; Lieberman et al. 2019; Wabnitz et al. 2020; Winkelhorst et al. 2017a). Man geht davon aus, dass IVIg durch die kompetitive Blockade des FcRn seine Wirkung entfaltet (Siragam et al. 2005; Ben Mkaddem et al. 2019; Wabnitz et al. 2020). Dennoch sind der genaue Wirkungsmechanismus und die langfristigen immunologischen Auswirkungen auf den Fetus noch unbekannt (D'Mello et al. 2021). Häufige

Nebenwirkungen einer IVIG-Therapie sind Übelkeit, Kopfschmerzen, Müdigkeit und eine erhöhte Körpertemperatur. Zu den seltenen und häufig schwerwiegenden Nebenwirkungen gehören die IgE-vermittelte Anaphylaxie, die aseptische Meningitis (Pierce u. Jain 2003) sowie die akute Nierenschädigung (Pyne et al. 2002; Wabnitz et al. 2020). Die Kosten einer IVIG Therapie liegen bei einer einzelnen Risikoschwangerschaft bei über 120000 Euro und beansprucht die Kapazität von insgesamt 4,5 Mannmonaten Plasmaspende (Ernstsen et al. 2022).

Entbindung

Bei einer Hochrisikoschwangerschaft sollte die Entbindung via eines elektiven Kaiserschnitts erfolgen (Sachs et al. 2021b). Somit kann gewährleistet werden, dass gegebenenfalls benötigte Antigen-negative-Thrombozytenkonzentrate, eine apparative Diagnostik sowie eine optimale neonatale Betreuung zur Verfügung stehen. Bei Niedrigrisikoschwangerschaften kann sowohl eine vaginale Entbindung als auch eine elektive Sectio erfolgen. Die Entbindung sollte sowohl bei Hochrisikoschwangerschaften als auch bei Niedrigrisikoschwangerschaften zwischen der 36. und 38. SSW stattfinden (Tiller et al. 2020; de Vos et al. 2020; Sachs et al. 2021b). Bei einer aktuellen Schwangerschaft mit einem ICH-betroffenen Kind besteht die Empfehlung, den elektiven Kaiserschnitt zwischen der 34. und 35. SSW zu planen (de Vos et al. 2020).

Postnatale Behandlung

Das Hauptziel der postnatalen Behandlung besteht in der Vermeidung von Blutungskomplikationen des Neugeborenen (Wabnitz et al. 2020). Ähnlich wie bei der vorgeburtlichen Behandlung ist diese nicht auf Evidenz begründet, sondern auf einem allgemeinen Konsens. Thrombozytentransfusionen werden ab einer Thrombozytenzahl $<30 \times 10^9/l$ empfohlen (Crighton et al. 2017; Gibson et al. 2004). Die Thrombozytentransfusionen sollten HPA-kompatibel sein (Winkelhorst et al. 2017b). Bei unerwarteter schwerer FNAIT in der Erstschwangerschaft mit unbekanntem neonatalen HPA-Genotyp sollten (Winkelhorst u. Oepkes 2019; Wabnitz et al. 2020) die Thrombozytenkonzentrate bestenfalls HPA-1bb/5aa-positiv sein. Andernfalls sollten zufällige Thrombozytentransfusionen verabreicht werden, bis kompatible Transfusionen zur Verfügung stehen (Lieberman et al. 2019; Kiefel et al. 2006; Wabnitz et al. 2020).

FNAIT Primärprophylaxe

Da die FNAIT im Gegensatz zu der HDFN bereits während der ersten Schwangerschaft auftritt, ist man davon ausgegangen, dass viele Erstgebärende bereits immunisiert sind (Tiller et al. 2012; Wabnitz et al. 2020). Tatsächlich sind nur etwa 8 % der

erstgebärenden Frauen gegen das HPA-1a-Antigen immunisiert (Killie et al. 2008; Wabnitz et al. 2020). Somit liegt das Risiko einer potenziellen HPA-1a-Immunsierung in der ersten Schwangerschaft in etwa im gleichen Bereich wie das Risiko einer RhD-Immunsierung bei RhD-negativen Frauen nach der Geburt eines RhD-positiven Kindes ohne eine anti-RhD-Prophylaxe (RhoGAM) (Bowman 1977). Nachdem die vor etwa 50 Jahren eingeführte anti-RhD-Prophylaxe das HDFN-Risiko unter 1 % (Crowther u. Middleton 2000) senken konnte, wurde ein ähnliches hyperimmunes anti-HPA-1a-IgG von dem europäisch finanzierten *PROFNAIT*-Konsortium zur Prävention einer HPA-1a-Immunsierung und einer folgenden FNAIT entwickelt (Kjeldsen-Kragh 2020). Das Medikament wird aus Plasma von HPA-1a-immunisierten Müttern hergestellt und heißt *NAITgram* (Kjær et al. 2020). Man geht davon aus, dass der Wirkmechanismus von *NAITgram* dem Mechanismus der RhoGAM-Prophylaxe ähnelt (Kjær et al. 2020). Dabei gilt der genaue Wirkmechanismus von RhoGAM selbst 50 Jahre nach Einführung noch nicht als vollständig verstanden. Es wird vermutet, dass anti-D-sensibilisierte fetale Erythrozyten der Phagozytose durch das mütterliche phagozytische System ausgesetzt werden, ohne dabei eine maternale adaptive Immunreaktion auszulösen (Brinc u. Lazarus 2009; Kjær et al. 2020). Dieser Effekt wird als Antikörper-vermittelte Immunsuppression bezeichnet. *NAITgram* befindet sich aktuell noch in der klinischen Entwicklungsphase. (Rallybio Reports Positive Data in Its Clinical Program for FNAIT 2022). Erste Daten aus der laufenden Phase-1/2-Studie zeigten eine 200-Fache Erhöhung der Thrombozyten-Clearance-Rate (Geisen et al. Res Pract Thromb Haemost 2021; 5 (Suppl 1): Abstract #. PB0969).

FNAIT Sekundärprophylaxe

Ein weiterer potenzieller Fortschritt stellt die Entwicklung von monoklonalen anti-FcRn-Antikörpern dar (Bussel et al. 2021). Der humane IgG1-rekombinante anti-FcRn-mAB, Nipocalimab befindet sich momentan in einer Phase-2-Studie in Schwangerschaften mit einem HDFN Risiko. Neben dem transplazentaren Transport von IgG-Antikörpern aus dem mütterlichen zum fetalen Kreislauf besitzt der FcRn die Fähigkeit IgG-Antikörper zu recyceln (Pyzik et al. 2015). Somit wird die IgG-Serum-Halbwertszeiten verlängert, was damit konsekutiv eine Verlängerung der IgG Lebensdauer bedingt. Durch die Blockierung des FcRn wird der transplazentare IgG-Transport unterbunden und die Anzahl der mütterlichen IgG-Antikörper, einschließlich der pathogenen IgG, verringert (Sokolosky u. Szoka 2015; Castleman et al. 2021). Die Wirkung der von anti-FcRn-Antikörpern wird derzeit geprüft (Castleman et al. 2021). In Abhängigkeit von den Studienergebnissen könnte diese Therapie zur Behandlung HPA-1a-immunisierter Frauen eingesetzt werden (Bussel et al. 2021).

1.2 Fragestellung

Nach der Entdeckung des HPA-5b-Systems wurden FNAIT-Verdachtsfälle retrospektiv untersucht (Kroll et al. 1990; Kaplan et al. 1991). Es wurden anti-HPA-5b-Antikörper bei Müttern nachgewiesen, die von Neugeborenen mit einer Thrombozytopenie entbunden worden sind. Diese Schwangerschaften gingen mit und ohne hämorrhagische Ereignisse einher. Neugeborene mit ICH und einem positiven anti-HPA-5b-Antikörpernachweis stellen Einzelfälle dar (Crighton et al. 2017; Dubruc et al. 2016; Ghevaert et al. 2007; Kamphuis et al. 2017b; Kaplan et al. 1991; Moncharmont et al. 2007b; Paladini et al. 2007; Refsum et al. 2018; Tiblad et al. 2003). Zudem wurde eine weniger starke Blutungsneigung bei Schwangerschaften mit einem anti-HPA-5b-Antikörpernachweis im Vergleich zu Schwangerschaften mit einem anti-HPA-1a-Antikörpernachweis beobachtet (Mueller-Eckhardt et al. 1989b; Kroll et al. 1990; Kaplan et al. 1991; Rousseau et al. 2004). Auch in den später publizierten Fallserien fiel der klinische Verlauf von FNAIT durch anti-HPA-5b-Antikörper in der Regel deutlich milder aus als der durch anti-HPA-1a-Antikörper (Herrero et al. 2003; Ohto et al. 2000).

Anti-HPA-5b-Antikörper werden nach anti-HPA-1a-Antikörpern am zweithäufigsten bei FNAIT-Verdachtsfällen nachgewiesen (Ghevaert et al. 2007; Kroll et al. 2005; Davoren et al. 2004). In einer großen prospektiven Studie wurden bei 1,82 % der gesunden Schwangeren anti-HPA-5b-Antikörper nachgewiesen (Panzer et al. 1995). Keines der untersuchten Neugeborenen ($n = 17$) hatte eine Thrombozytopenie. Angesichts der hohen Prävalenz von anti-HPA-5b-Antikörpern bei Schwangeren, die gesunde Neugeborene zur Welt bringen, könnte der Zusammenhang mit einer FNAIT zufällig sein. In der vorliegenden Arbeit soll daher untersucht werden, ob der Zusammenhang zwischen maternalen anti-HPA-5b-Antikörpern und FNAIT kausal ist oder auf eine Koinzidenz zurückgeführt werden kann.

1.3 Ziele

Das übergeordnete Ziel der hier vorliegenden Dissertation ist das Erstellen einer systematischen Übersicht aller publizierten Studien seit 1988, die sich mit dem Bestehen von anti-HPA-5b-Antikörpern im mütterlichen Serum und einer FNAIT-Erkrankung eines Fetus oder eines Neugeborenen beschäftigten. Durch diese Übersichtsarbeit soll der Frage nach einer möglichen Kausalität oder dem Faktum einer Koinzidenz des anti-HPA-5b-Antikörpers in Bezug auf die FNAIT-Erkrankung analysiert werden. Um einen potenziellen Zusammenhang von anti-HPA-5b-Antikörpern und einer Thrombozytopenie des Kindes zu bewerten, wurden folgende Endpunkte festgelegt. Als primärer Endpunkt

wurde die Erfassung der postpartalen neonatalen Thrombozytenzahl und/oder die Erfassung möglicher fetaler oder neonataler Blutungsereignisse und folgenden Komplikationen definiert. Der sekundäre Endpunkt stellte die Berechnung der anti-HPA-5b-Antikörper-vermittelten FNAIT Prävalenz dar.

Es wurden folgende zwei Fragestellungen erarbeitet, um eine mögliche Kausalität zu bewerten.

1. Stellt der Nachweis von anti-HPA-5b-Antikörpern bei schwangeren Frauen im Vergleich zu Schwangerschaften ohne anti-HPA-Antikörper ein Risiko für ungünstige fetale oder neonatale Ereignisse dar?
2. Stellt der Nachweis von anti-HPA-5b-Antikörpern bei Frauen mit Verdacht auf FNAIT im Vergleich zu Frauen mit Verdacht auf FNAIT ohne anti-HPA-Antikörper ein Risiko für ungünstige fetale oder neonatale Ereignisse dar?

2 Methoden

2.1 Qualitätsstandards

Die vorliegende systematische Übersicht wurde gemäß den PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*)-Richtlinien und der PRISMA-Checkliste aus dem Jahr 2009 durchgeführt (Moher et al. 2009; Moher et al. 2015). Diese ersetzen die bis dato gültige QUOROM (*Quality of Reporting of Meta-analyses*)-Erklärung (Moher et al. 1999). Im Verlauf des vorliegenden Projekts wurden die PRISMA-Richtlinien von Page et al. 2020 überarbeitet (Page et al. 2021). Da sich die Arbeit in einem fortgeschrittenen Stadium befand, wurde an den PRISMA-Richtlinien aus dem Jahr 2009 festgehalten.

2.2 Protokoll und Registrierung

Die Planung und Methodik der Studie wird im Folgenden beschrieben. Ein formales Studienprotokoll wurde nicht erstellt. Die Studie wurde nicht in einer öffentlichen Studiendatenbank registriert.

2.3 Formulierung einer Fragestellung

Eine klar formulierte Fragestellung bildet das Grundgerüst einer systematischen Übersichtsarbeit. Die innerhalb dieser Dissertation erstellten Fragestellungen wurden von G. Bein und J. Alm *a priori* formuliert. Die Formulierung orientierte sich an dem standardisierten Format Patientenkollektiv/ Intervention (Risikofaktor) / Kontrollgruppe/

Krankheitsverlauf (*population/ intervention (risk factor)/ comparison/ outcome*; PICO) von Richardson et al. (Richardson et al. 1995).

-PICO-Frage 1: Stellt der Nachweis von anti-HPA-5b-Antikörpern (Risikofaktor) bei schwangeren Frauen (Patientenkollektiv) im Vergleich zu Schwangerschaften ohne anti-HPA-5b-Antikörper (Kontrollgruppe) ein Risiko für ungünstige fetale oder neonatale Ereignisse (Krankheitsverlauf) dar?

-PICO-Frage 2: Stellt der Nachweis von anti-HPA-5b-Antikörpern (Risikofaktor) bei Frauen mit Verdacht auf FNAIT (Patientenkollektiv) im Vergleich zu Frauen mit Verdacht auf FNAIT ohne anti-HPA-5b-Antikörper (Kontrollgruppe) ein Risiko für ungünstige fetale oder neonatale Ereignisse (Krankheitsverlauf) dar?

In Bezug auf das PICO-Schema (*Abbildung 3*) waren schwangere Frauen oder Frauen mit Verdacht auf FNAIT das zu betrachtende Patientenkollektiv. Der Risikofaktor stellte den Nachweis eines anti-HPA-5b-Alloantikörpers im Serum der Mutter dar. Die Kontrollgruppe bestand aus Müttern ohne den Nachweis eines anti-HPA-5b-Alloantikörpers im Serum der Mutter. Als Krankheitsverlauf wurde die Thrombozytopenie oder ein Blutungsereignis des Fetus oder des Neugeborenen betrachtet.

Abbildung 3 Erarbeitung einer Fragestellung durch das PICO-Schema (modifizierte Abbildung nach Nestler et al. (Nestler et al. 2017))

P opulation	Schwangere Frauen oder Frauen mit Verdacht auf FNAIT
I ntervention Risikofaktor	Nachweis eines anti-HPA-5b-Antikörpers im Serum der Mutter
C ontrol	Kein Nachweis eines anti-HPA-5b-Antikörpers im Serum der Mutter
O utcome	Thrombozytopenie oder Blutungsereignisse des Fetus oder des Neugeborenen

2.4 Auswahlkriterien

Patientenkollektiv

Nach dem Formulieren der PICO-Fragestellungen stellten sich zwei zu untersuchende Patientenkollektive dar. Zum einen war dies eine unselektierte Grundgesamtheit an schwangeren Frauen oder Frauen mit einer Schwangerschaft in der Vorgeschichte.

Frauen mit Verdacht auf eine FNAIT bildeten das zweite zu untersuchende Patientenkollektiv ab. Ein klinischer FNAIT-Verdachtsfall beinhaltete Schwangerschaften mit einer isolierten fetalen oder neonatalen Thrombozytopenie oder mit einer zusätzlichen kutanen oder mukösen Blutungskomplikation. Die zu untersuchende Grundgesamtheit jeder Publikation sollte mehr als zehn Frauen/Schwangerschaften einschließen, da sonst keine qualifizierte Aussage über die Prävalenz von anti-HPA-5b-Antikörpern getroffen werden konnte.

Mütter mit einer zusätzlichen autoimmunen Thrombozytopenie wie einer idiopathischen thrombozytopenischen Purpura (*idiopathic thrombocytopenic purpura*; ITP) wurden ausgeschlossen, da in diesem Fall keine ätiologische Differenzierung vorgenommen werden konnte (Dubruc et al. 2016). Wenn Publikationen derselben Autorengruppe teilweise dieselbe Grundgesamtheit beschrieben, wurde die aktuellere Veröffentlichung in die hier vorliegende Analyse eingeschlossen.

Risikofaktor

Als Risikofaktor galt der Nachweis eines anti-HPA-5b-Antiköpers im Serum der Mutter. Die alleinige HPA-5b-Inkompatibilität zwischen Mutter und Kind wurde als nicht ausreichend erachtet (Dreyfus et al. 1997). Der Nachweis des anti-HPA-5b-Antikörpers sollte im mütterlichen Serum pränatal, postnatal oder im Verlauf erfolgt sein. Neben dem Nachweis eines anti-HPA-5b-Antikörpers wurden alle Fälle ausgeschlossen, in dem ein zusätzlicher anti-HPA-Antikörper nachgewiesen wurde (zum Beispiel anti-HPA-1a- und anti-HPA-5b-Antikörper), da hier keine ätiologische Differenzierung vorgenommen werden konnte. Ein anti-HPA-5b-Antikörper-positiver Fall mit einem weiteren anti-HLA-Antikörper wurde in die Analyse aufgenommen, da die anti-HLA-Antikörper nicht mit der Entstehung von FNAIT assoziiert sind (Sachs et al. 2020; Sharon u. Amar 1981; Marshall et al. 1994; Panzer et al. 1995). Weitere Ausschlusskriterien stellten überzeugende konkurrierende Ursachen der Thrombozytopenie dar, wie kongenitale Infektionen, Rhesus-, ABO-Inkompatibilitäten, Trisomie 21 oder andere schwere fetale oder neonatale Erkrankungen (Uhrynowska et al. 2000; Hohlfeld et al. 1994; Dubruc et al. 2016; Castro et al. 2007; Peterson et al. 2010).

Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppen bestanden aus Müttern der jeweils selben Grundgesamtheit ohne einen Nachweis eines anti-HPA-5b-Alloantikörpers im Serum.

Krankheitsverlauf

Der Krankheitsverlauf sollte Informationen über die fetale/neonatale Thrombozytenzahl, Blutungsereignisse und mögliche Komplikationen liefern, um das Risiko für ungünstige fetale oder neonatale Ereignisse zu beurteilen.

Studiendesign

Eingeschlossen wurden randomisiert kontrollierte Studien (*randomised controlled trial*; RCT), Fall-Kontroll-Studien, Kohortenstudien, Fallserien (*Case Series*) und Fallberichte (*Case Reports*) in englischer oder deutscher Sprache. Es wurden nur Publikationen eingeschlossen, die ab 1988 veröffentlicht wurden, da die erste bekannte Veröffentlichung über das anti-HPA-5b-Antigen im Jahr 1988 erschien (Kiefel et al. 1988). Eingeschlossen wurden sowohl Volltexte als auch Zusammenfassungen (*Abstracts*). Nicht in die Analyse aufgenommen wurden veröffentlichte Studienprotokolle oder Diskussionsrunden.

Tabelle 3 Tabellarische Übersicht der Auswahlkriterien

Kategorie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Patientenkollektiv	<ul style="list-style-type: none"> - Schwangere Frauen, Frauen mit einer Schwangerschaft in der Vergangenheit, schwangere Frauen mit Verdacht auf FNAIT - Aktuellere Publikation einer doppelt publizierten Grundgesamtheit - Grundgesamtheit $n > 10$ 	<ul style="list-style-type: none"> - Frauen mit einer ITP - Frühere Publikation einer doppelt publizierten Grundgesamtheit - Grundgesamtheit $n \leq 10$
Risikofaktor	<ul style="list-style-type: none"> - Nachweis eines anti-HPA-5b-Antikörpers pränatal, postnatal oder im Verlauf - Assoziation mit einem anti-HLA-Antikörper 	<ul style="list-style-type: none"> - Alleiniger Nachweis einer HPA-5b-Inkompatibilität - Assoziation mit einem anderen anti-HPA-Antikörper - Assoziation mit einer kongenitalen Infektion, Rh- oder ABO-Inkompatibilität, Trisomie 21 oder anderen schweren fetalen oder neonatalen Erkrankungen

Kontroll- gruppe	- Schwangere Frauen oder Frauen mit einer Schwangerschaft in der Vorgeschichte ohne anti-HPA-5b-Antikörpernachweis - Schwangere Frauen mit Verdacht auf FNAIT ohne anti-HPA-5b-Antikörpernachweis	
Krankheits- verlauf	- Thrombozytenzahl - Fetale oder neonatale Blutungsereignisse - Weitere mögliche Komplikationen	
Studien- design	- RCTs, Kohortenstudien, Fall-Kontroll-Studien, Case Reports, Case Studies in englischer oder deutscher Sprache, die ab 1988 veröffentlicht wurden	- Veröffentlichte Studienprotokolle, Diskussionsrunden

2.5 Definitionen

Im Rahmen der hier vorliegenden Dissertation werden folgende Definitionen festgelegt: schwere Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl $< 50 \times 10^9/l$), moderat erniedrigte Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl $< 100 \times 10^9/l$), leichte Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl $100 - 149 \times 10^9/l$) und normwertige Thrombozytenzahl ($> 150 \times 10^9/l$). Sofern diese Definitionen nicht gelten, wird die Thrombozytenzahl in Klammern dahinter angegeben. Eine kutane Blutung bezeichnet Petechien oder auch Hämatome. Eine muköse Blutung beschreibt eine Schleimhautblutung. Ein Kontrollfall besteht aus einer kompatiblen Schwangerschaft ohne anti-HPA-5b-Antikörper. Ein gesunder Kontrollfall bezeichnet eine gesunde Schwangere mit einer inkompatiblen Schwangerschaft mit einem anti-HPA-5b-Antikörper und einem gesunden Kind.

2.6 Informationsquellen

Es wurde eine umfassende elektronische Suche über die PubMed Schnittstelle in der medizinischen Datenbank *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) von 1988 bis zum 5. Oktober 2020 durchgeführt. Die initiale Suche wurde am 7. April 2020 ausgeführt (*Tabelle 4*). Über die Erstellung eines Kontos bei dem *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) konnte die Suche gespeichert und bei neuen Suchergebnissen eine Benachrichtigung per E-Mail eingestellt werden. Es

wurden alle Daten berücksichtigt, die bis zum 5. Oktober 2020 durch die Mitteilungsfunktion identifiziert wurden.

Durch die Entwicklung eines neuen PubMed Interfaces Ende 2019 veränderte sich bei der gleichen Suche die Anzahl der Treffer. Um die dadurch beeinflusste Reproduzierbarkeit der vorliegenden Daten zu sichern, wurde mit dem neuen PubMed Interface gearbeitet, da es in Zukunft das Alte vollständig ersetzt wird (Collins M. 2019).

2.7 Suchstrategie

Elektronische Literaturrecherche

Das Ziel der für die vorliegende Analyse entworfenen Suchstrategie war ein großzügiger Einbezug von Studien, um die Erfassung aller wesentlichen Veröffentlichungen zu gewährleisten. Die Suchstrategie wurde von J. Alm und G. Bein mithilfe von M. Collins (Leiterin der Sektion *Preservation and Collection Management* der National Library of Medicine (NLM)) über den NLM-Support erstellt.

Die Medical Subject Headings (MeSH) sind standardisierte Schlagwörter, die in der MeSH-Datenbank nachgeschlagen werden können (Baumann 2016). Ausgebildete Mitarbeiter der NLM ordnen den Artikeln in PubMed manuell MeSH-Begriffe zu, um Informationen über den Inhalt der Publikation zu liefern. Über MEDLINE wurde in der MeSH-Datenbank nach den folgenden Begriffen gesucht: *Thrombocytopenia, neonatal alloimmune*.

Da PubMed 2008 die MeSH-Begriffe einführte (National Center for Biotechnology Information 2022), wurden weitere verwandte Suchbegriffe ergänzt, um Veröffentlichungen miteinzuschließen, die vor 2008 erschienen und bislang noch nicht durch MeSH-Begriffe kategorisiert wurden.

Mithilfe der Booleschen Operatoren, welche durch *AND; OR; NOT* oder *AND NOT* Schlüsselwörter miteinander kombinieren oder ausschließen, wurden die PubMed-Suchstrings: *Thrombo cytopenia OR Thrombo cytopenic AND alloimmune OR isoimmune* vereint.

Die variablen Bezeichnungen der Krankheit NAIT (*neonatale Alloimmunthrombozytopenie*); FNAIT (*fetale und neonatale Alloimmunthrombozytopenie*); FMAIT (*feto-maternale Alloimmunthrombozytopenie*), NAITP (*neonatal alloimmune thrombocytopenia*) und FNAITP (*fetal und neonatal alloimmune thrombocytopenia*) wurden bei der Suche berücksichtigt. Zudem wurde der

Antikörper *anti-HPA-5b* und seine früheren Benennungen *anti-Bra* und *anti-Zava* in die Suchhistorie aufgenommen.

Wie bereits erwähnt, wurde die Suche auf englisch- und deutschsprachige Veröffentlichungen limitiert. Zudem wurden nur Publikationen berücksichtigt, die ab dem Jahr 1988 veröffentlicht wurden. Die menschliche Gattung wurde als Filter aufgenommen. Das Geschlecht sollte keine Begrenzung darstellen, da sowohl von der schwangeren Frau als auch von ihrem Neugeborenen die Rede sein kann. Die Suchbegriffe *fetus**, *foetus**, *fetal**, *newborn**, *infan**, *prematu**, *offspring** wurden nicht berücksichtigt, um Einschränkungen der Suche zu verhindern und die Anwendung von Trunkierungen (*Truncations*) zu vermeiden. Die Suchstrategie ist in [Tabelle 4](#) dargestellt.

Tabelle 4 Suchstrategie der hier vorliegenden Analyse

SEARCH	QUERY	RESULTS
#1	Search: thrombocytopenia, neonatal alloimmune [MeSH Terms] Filters: Humans, English, German	324
#2	Search: (thrombocytopenia OR thrombo cytopenia OR thrombocytopenic OR thrombo cytopenic) AND (alloimmune OR allo immune OR isoimmune OR iso immune) Filters: Humans, English, German	1313
#3	Search: (NAIT OR FNAIT OR FMAIT OR FNAITP OR NAITP) Filters: Humans, English, German	347
#4	Search: (Anti-Bra OR Anti-Zava OR HPA-5b) Filters: Humans, English, German	143
#5	Search: (#1 OR #2 OR #3 OR #4) Filters: Humans, English, German	1386
#6	Search: (#1 OR #2 OR #3 OR #4) Filters: Humans, English, German, from 1988 - 2020	1231

Suche nach weiteren publizierten Studien

Neben der oben dargestellten Suche erfolgte zusätzlich eine Kontrolle der Referenzlisten von bereits eingeschlossenen Studien auf relevante Zitate. Die fehlenden Arbeiten sollten zu der Übersichtsarbeit hinzugefügt werden.

2.8 Auswahl der Studien

Alle identifizierten Studien wurden in eine webbasierte Datenbank (Citavi, Swiss Academic Software, Wädenswil, Schweiz) abgelegt. Zwei Prüfer (J. Alm und G. Bein) überprüften unabhängig voneinander die Titel, Abstracts und Volltexte. Bei Diskrepanzen wurden die Publikationen von beiden Rezensenten erneut überprüft und individuell bewertet. Bei Einstimmigkeit beider wurden die Studien in die weitere Auswahl eingeschlossen.

Die mithilfe der systematischen Suche gefundenen Artikel wurden zunächst anhand ihres Titels auf Übereinstimmung von Teilaspekten der dargestellten PICO-Fragestellungen (*Kapitel 2.3: Formulierung einer Fragestellung*) untersucht. Nach der Vorauswahl aller übereinstimmenden Titel wurden die zugehörigen Abstracts beurteilt. Durch die festgelegten Auswahlkriterien (*Tabelle 3*) sollten alle relevanten Abstracts identifiziert werden. Bei nicht aufschlussreichen Abstracts wurden die Volltexte der Artikel analysiert und bei gegebener Relevanz in die weitere Prüfung mitaufgenommen. Ebenso wurden Publikationen mit passend erscheinendem Titel bei nicht frei zugänglichem Abstract miteingeschlossen. Im nächsten Schritt wurden alle verbleibenden Studien nach Inhalt der Volltexte durch Ein- und Ausschlusskriterien auf ihre Eignung beurteilt. Hiernach wurden alle relevanten Studien in die Zusammenfassung eingeschlossen.

Die einzelnen Schritte der kritischen Studienselektion wurden unter Verwendung eines Flussdiagramms in Anlehnung das *PRISMA 2009 Flow-Diagramm* der PRISMA-Gruppe dargestellt (Moher et al. 2009) (*Abbildung 4*).

2.9 Prozess der Datengewinnung

Die extrahierten Informationen aller eingeschlossenen Studien wurden von J. Alm nach verschiedenen Kriterien (*Kapitel 2.4: Auswahlkriterien*) tabellarisch aufgenommen und kategorisiert. G. Bein überprüfte die Daten auf ihre Vollständigkeit.

2.10 Datendetails

Bevor die Daten in Tabellen festgehalten wurden, legten J. Alm und G. Bein fest, welche Informationen erfasst werden sollten. Als Leitfaden der zu suchenden Studienmerkmale diente erneut das PICO-Schema (Richardson et al. 1995) (*Abbildung 3*).

Von Interesse war zum einen, welches Patientenkollektiv untersucht wurde. Zum einen schwangere Frauen oder Frauen mit einer Schwangerschaft in der Vorgeschichte, zum anderen Frauen mit Verdacht auf FNAIT. Als zudem relevant wurde die Anzahl der untersuchten Grundgesamtheit angesehen. Falls vorhanden waren auch Details zu dem

Patientenkollektiv von Interesse: Anzahl, Alter, Nationalität, HPA-Genotypisierung, Thrombozytenzahl, Begleiterkrankungen, Verlauf der Gravidität, Folgeschwangerschaften, vorherige Schwangerschaften oder Zeitpunkt des Nachweises der anti-HPA-Antikörper.

Wie schon in den Auswahlkriterien (*Tabelle 3*) beschrieben, wurde ein anti-HPA-5b-Antikörper-positiver Fall als solcher angesehen, wenn ein Nachweis eines anti-HPA-5b-Antikörpers im letzten Trimester, postnatal oder in der Folgeschwangerschaft stattfand. Der HPA-Genotyp des Kindes war von Interesse. Daten zu möglichen konkurrierenden Ursachen der Thrombozytopenie wie Begleiterkrankungen, das Gestationsalter oder die Detektion von anderen anti-HPA-Antikörpern sollte erfasst werden.

Zum einen wurde die Anzahl der anti-HPA-5b-Antikörper-positiven und anti-HPA-5b-Antikörper-negativen Fälle aufgenommen. Ferner waren die Klinik und der Verlauf beider Kohorten in Bezug auf die Thrombozytenzahl, Blutungskomplikationen und weiteren möglichen Komplikationen von Interesse. Ein fetales oder neonatales Ereignis wurde wie folgt stratifiziert: Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl $< 150 \times 10^9/l$), Blutung Grad I (kutan), Blutung Grad II (mukös) und Blutung Grad III (ICH). Prä- oder postnatale Therapien sollten erfasst werden.

Zusammenfassend beinhaltete die Suche innerhalb der Einzelstudien folgende Parameter:

- Referenz (Autoren, Erscheinungsjahr)
- Merkmale des Patientenkollektivs (Anzahl (n), Alter, Nationalität, HPA-Genotypisierung, Thrombozytenzahl, Begleiterkrankungen, Verlauf der Gravidität, Folgeschwangerschaften, vorherige Schwangerschaften oder Zeitpunkt des Nachweises der anti-HPA-Antikörper)
- Anti-HPA-5b-Antikörper-positive Fälle (Anzahl (n), HPA-Genotypisierung, Thrombozytenzahl, Blutungsereignisse, Komplikationen, Gestationsalter, Begleiterkrankungen, prä- oder postnatale Therapien)
- Anti-HPA-5b-Antikörper-negative Fälle/Kontrolle (Anzahl (n), HPA-Genotypisierung, Thrombozytenzahl, Blutungsereignisse, Komplikationen, Gestationsalter, Begleiterkrankungen, prä- oder postnatale Therapien)

2.11 Risiko der Verzerrung in den einzelnen Studien

Zur Risikoermittlung der Verzerrung (*Bias*) der einzelnen Studien erfolgte eine Beurteilung der methodischen Qualität, welche nach Kriterien wie Studiendesign,

Rekrutierungsmodus und Vollständigkeit der Studien bewertet wurde (Ressing et al. 2009; Coenen et al. 2013). Charakteristika und potenzielle Mängel der Primärstudien wurden dargestellt und in der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt.

2.12 Effektschätzer

In dieser systematischen Übersichtsarbeit wurden keine Effektschätzer der Einzelstudien wie Odds Ratio oder relatives Risiko entnommen oder berechnet (Ressing et al. 2009). Dementsprechend fand keine Kalkulation des gemeinsamen gepoolten Effektschätzers statt.

2.13 Synthese der Ergebnisse

Vor der Synthese der Ergebnisse sollte festgestellt werden, ob die eingeschlossenen Studien kombinierbar sind. Mögliche Unterschiede in den Studien können die untersuchte Grundgesamtheit oder Studienendpunkte (z. B. untersuchte Parameter für den Krankheitsverlauf des Neugeborenen) darstellen (Coenen et al. 2013; Schueler et al. 2011). Eine Evaluation der Heterogenität eingeschlossener Studien sollte anhand einer tabellarischen Zusammenfassung erfolgen. Neben der klinischen Heterogenität kann auch eine methodische Heterogenität eine Ursache für schwer kombinierbare Studien sein. Im *Kapitel 2.11 Risiko der Verzerrung in den einzelnen Studien* wurden Kriterien zur Beurteilung der methodischen Heterogenität bereits erläutert. In Anbetracht der heterogenen Daten (*siehe Kapitel 3.9: Ergebnisse der einzelnen Studien und Ergebnissynthese*) sollte eine deskriptive Zusammenfassung der Ergebnisse erfolgen.

2.14 Retrospektive Analyse

Eine retrospektive Analyse von Mutter-Kind-Paaren mit Verdacht auf FNAIT war Bestandteil der Dissertation von Y. Duong. Die Kohorte von 817 FNAIT-Verdachtsfällen wurde bereits in der Publikation von Sachs et al. (Sachs et al. 2020) veröffentlicht. Wir analysierten den möglichen Zusammenhang zwischen anti-HPA-5b-Antikörpern und den fetalen und neonatalen Ergebnissen in 817 Familien (Mutter, Vater, Neugeborenes) mit dem Verdacht auf FNAIT, die an das Zentrum für feto-maternale Inkompatibilität in Gießen überweisen wurden.

2.15 Statistische Analysen

Statistische Analysen wurden mit *der GraphPad Prism Software Version 9.1.2* (GraphPad, San Diego, CA, USA) durchgeführt. Aufgrund der heterogenen Daten (*siehe Kapitel 3.9: Ergebnisse der einzelnen Studien und Ergebnissynthese*) wurden

deskriptive Statistiken verwendet, um Mediane mit Interquartilsabständen (*interquartile range*; IQR), Mittelwerte mit Standardabweichungen (SD) und den wahren Mittelwert mithilfe von einem 95 % Konfidenzintervall (CI) anzugeben. Der mögliche Unterschied der neonatalen Thrombozytenzahlen in Fällen mit und ohne mütterliche anti-HPA-5b-Antikörper wurde mit dem Mann-Whitney-Test analysiert. Ein p-Wert < 0,05 wurde als signifikant erachtet.

2.16 Risiko der Verzerrung über die Studien hinweg

Um dem Verzerrungsrisiko über Studien hinweg entgegenzuwirken, wurden alle in dieser Dissertation inkludierten Publikationen durch im Vorhinein definierten Ein- und Ausschlusskriterien kritisch ausgewählt. Die Datenextraktion wurde durch vorherige zu suchende Datendetails festgelegt. Bei einem Auftreten von Verzerrungen in Publikationen sollte dies dargestellt werden.

Zur Gesamteinschätzung des Verzerrungsrisikos erfolgte eine Bewertung der systematischen Übersicht mithilfe der AMSTAR (*Assessment of Multiple Systematic Reviews*)-Checkliste (Shea et al. 2007). Dieses Bewertungsinstrument ist validiert und stellt gegenwärtig das am häufigsten verwendete Bewertungsinstrument dar (Schmucker et al. 2017). Das Werkzeug besteht aus elf Fragen. Innerhalb dieser Fragen bestehen unterschiedliche Antwortmöglichkeiten: *ja*, *nein*, *unklar* oder *nicht anwendbar*. Im Rahmen dieser Dissertation wurde *unklar* ausgewählt, wenn ein relevanter Gegenstand nicht beschrieben werden konnte. *Nicht anwendbar* wurde gewählt, wenn der Gegenstand nicht von Relevanz war, beziehungsweise nicht durchgeführt wurde (Shea et al. 2009; Coenen et al. 2013).

3 Ergebnisse

3.1 Auswahl der Studien

Die systematische MEDLINE-Suche ergab insgesamt 1231 Literaturstellen (*Tabelle 4*). Weitere 23 Literaturstellen wurden nachträglich über die Mitteilungsfunktion erfasst. Bei der Gegenprüfung auf relevante Zitate in Referenzlisten wurden fünf weitere Publikationen oder Konferenzabstracts identifiziert, was die Validität der Suchstrategie belegt. Es wurden insgesamt 1259 Artikel durch vorher definierte Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Dabei erfolgte eine systematische Selektion von den 1259 Literaturstellen zuerst auf der Grundlage des Titels und des Abstracts. Danach wurden

die restlichen 162 Studien und deren Volltexte auf ihre Eignung überprüft. Schlussendlich wurden insgesamt 20 Studien in die systematische Übersicht aufgenommen. Davon bezogen sich 9 Literaturstellen auf die *PICO-Frage 1* (*Tabelle S1*) und 11 Literaturstellen auf die *PICO-Frage 2* (*Tabelle S2*).

Zur Visualisierung der einzelnen Arbeitsschritte in der Literaturrecherche wurde das PRISMA-Flussdiagramm von Moher et al. (Moher et al. 2009) angewandt (*Abbildung 4*).

3.2 Eingeschlossene Studien

Zum einen wurden die bereits oben beschriebenen 20 Artikel in unsere weitere Analyse eingeschlossen. Zum anderen wurden im Verlauf Daten von zwei retrospektiven Analysen von de Vos et al. (de Vos et al. 2021) und Y. Duong (Sachs et al. 2020) in die systematische Übersichtsarbeit aufgenommen, da diese erst nach abgeschlossener Suche publiziert wurden.

3.3 Ausgeschlossene Studien

Zur Konkretisierung der erwähnten Ein- beziehungsweise Ausschlusskriterien (*Kapitel 2.4: Auswahlkriterien*) wird der Ausschlussprozess einzelner Studien im weiteren Verlauf anhand verschiedener Beispiele erläutert.

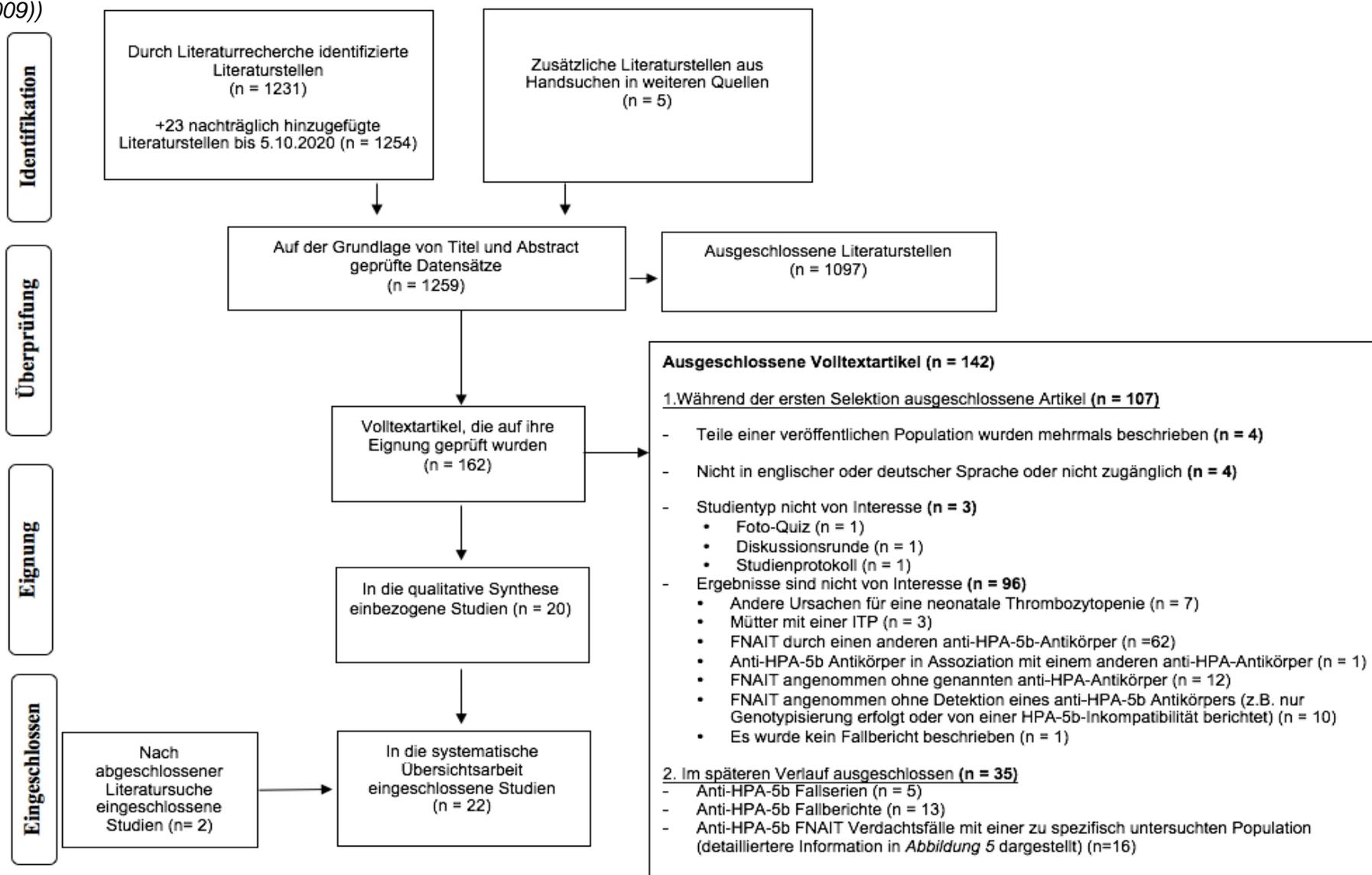
So beinhaltete beispielsweise eine Veröffentlichung von Mueller-Eckardt et al. (Mueller-Eckardt et al. 1989b) teilweise Fälle, die ein Jahr später in die Analyse von Kroll et al. (Kroll et al. 1990) eingeschlossen wurden. Es wurden beide Publikationen in der *Tabelle S1* genannt, jedoch nur die aktuellere Publikation mit der größeren Grundgesamtheit zur Berechnung der Prävalenz genutzt. Ein anderes Beispiel stellt die Kohorte der Publikation von Ohto et al. (Ohto et al. 2000) dar, welche in eine Folgeanalyse von Ohto (Ohto et al. 2004) selbst eingeschlossen wurde. Um die doppelte Aufnahme der Daten zu verhindern, inkludierten wir ebenso die zuletzt erschienene Publikation in unserer Analyse.

Nach Begutachtung der Volltexte befanden sich unter den Studien insgesamt 13 anti-HPA-5b-Antikörper-Fallberichte und fünf anti-HPA-5b-Antikörper-Fallserien. Diese anti-HPA-5b-Antikörper-Fallberichte und -Fallserien wurden nicht in die systematische Übersicht einbezogen. Grund hierfür war, dass keine Angaben über eine untersuchte Grundgesamtheit, der anti-HPA-5b-Antikörper-Fallserien, angegeben werden konnte. Auch bei den anti-HPA-5b-Antikörper-Fallberichten fehlten Informationen über die Grundgesamtheit, weshalb eine Berechnung der anti-HPA-5b-Antikörperprävalenz nicht durchgeführt werden konnte.

Im späteren Verlauf mussten die Studien, die über Frauen mit dem Verdacht auf FNAIT berichteten, geprüft werden. In unsere Analyse wurden Studien aufgenommen, die eine weitestgehend unselektionierte Kohorte von Müttern mit Verdachtsdiagnose FNAIT betrachten. Der Verdacht einer FNAIT-Erkrankung des Kindes wurde wie bereits genannt oft durch eine Thrombozytopenie des Kindes sowie Blutungskomplikationen gestellt. Bei einem FNAIT-Verdachtsfall analysierten die Referenzlabors rückwirkend auf das Vorhandensein von anti-HPA-5b-Antikörpern. Studien über FNAIT-Verdachtsfälle, die eine vorselektionierte Kohorte untersuchten, wurden in unserer systematischen Übersichtsarbeit ausgeschlossen. Neben dem Nachweis einer Thrombozytopenie des Kindes waren Kriterien wie beispielsweise das Vorhandensein von schweren Blutungen (wie eine ICH) sowie Folgeschwangerschaften nach einem positiven anti-HPA-5b-Antikörpernachweis der Index-Schwangerschaft beschrieben. In vielen Fällen war es aber auch unklar, ob es zudem noch weitere Ein- oder Ausschlusskriterien gab. Ersichtlich wurde diese spezifische Selektion nur durch eine sehr hohe Prävalenz der anti-HPA-5b-Antikörper. Aufgrund der Divergenzen der anti-HPA-5b-Antikörperprävalenzen wurden Studien mit einer vorselektionierten Kohorte ausgeschlossen, da keine Aussage über die Grundgesamtheit und damit über die Prävalenz von anti-HPA-5b-Antikörpern getroffen werden konnte. Die detaillierten Begründungen für die Studienausschlüsse bei den FNAIT-Verdachtsfällen wurden in [Anhang 2](#) dargestellt.

Alle aus der hier vorliegenden Analyse exkludierten Studien wurden in [Abbildung 4](#) festgehalten.

Abbildung 4 PRISMA-Flussdiagramm: einzelne Arbeitsschritte der Literaturrecherche (modifizierte Abbildung nach Moher et al. (Moher et al. 2009))



3.4 Eingeschlossene Fälle in den einzelnen Studien

Während der Selektion der Studien durch die Auswahlkriterien (*Kapitel 2.4: Auswahlkriterien*) wurde in Sonderfällen von den Ausschlusskriterien abgesehen, um möglichst alle relevanten anti-HPA-5b-Antikörper-positiven Fälle in unsere Analyse einzuschließen.

In dem Artikel von Moerloose et al. (Moerloose et al. 1998) wurde ein anti-HPA-5b-Antikörper-positiver Fall eingeschlossen, ungeachtet einer ITP-Vorgeschichte der Mutter. Maternale autoimmune Prozesse können eine Differenzialdiagnose der neonatalen Thrombozytopenie darstellen (Dubruc et al. 2016). Aufgrund des fehlenden Nachweises von Thrombozyten-Autoantikörpern während der Gravidität und normwertigen maternalen Thrombozyten schlossen wir in diesem Fall die ITP als mögliche Differenzialdiagnose der neonatalen Thrombozytopenie aus. Zudem erhielt die Kindsmutter fünf Jahre vor der betroffenen Schwangerschaft eine Splenektomie.

Auch in der Publikation von Taaning et al. (Taaning et al. 1994) erhielten von 59 untersuchten Müttern mit Verdacht auf FNAIT insgesamt sechs Frauen eine Splenektomie. Da auch in diesen Fällen die maternale Thrombozytenzahl im Normbereich war, gingen wir von einer geringeren Wirkstärke der Thrombozyten-Autoantikörpern aus.

Des Weiteren wurde ein anti-HPA-5b-Antikörper-positiver Fall von Ghevaert et al. (Ghevaert et al. 2007), in welchem eine Mutter ohne Nennung der Ätiologie mit einer ausgeprägten chronischen Thrombozytopenie beschrieben, tabellarisch aufgenommen. Begründung hierfür war, dass eine maternale Thrombozytopenie neben immunologischen Prozessen auch noch andere Ursachen haben kann.

3.5 Ausgeschlossene Fälle in den einzelnen Studien

Zusätzlich zu dem Prozess des Studienausschlusses wurden auch einzelne Fälle aus den relevanten Publikationen ausgeschlossen. So wurden beispielsweise in der Publikation von Uhrynowska et al. (Uhrynowska et al. 1997) potenzielle anti-HPA-Antikörper bei 78 von 238 Mutter-Kind-Paaren mit Verdacht auf FNAIT nicht mithilfe des MAIPA Verfahrens detektiert. Daher wurde diese Kohorte tabellarisch nicht aufgenommen.

In sechs Veröffentlichungen (Kroll et al. 1990; Taaning et al. 1994; Mandelbaum et al. 2005; Ohto et al. 2004; Davoren et al. 2004; Ghevaert et al. 2007) wurden anti-HPA-5b-Antikörper-positive Fälle aufgrund einer zusätzlichen Beteiligung von anderen anti-HPA-Antikörpern ausgeschlossen. Bei Castro et al. (Castro et al. 2007) wurden sieben Fälle

exkludiert, in denen nur eine HPA-5b-Inkompatibilität nachgewiesen wurde, aber kein anti-HPA-5b-Antikörper detektiert werden konnte. Eine ausführliche Auflistung der einzelnen ausgeschlossenen Fälle wurde in [Anhang 3](#) dargestellt.

3.6 Studienmerkmale

Es wurde jeweils eine Tabelle zur *PICO-Frage 1* ([Tabelle S1](#)) und eine Tabelle zur *PICO-Frage 2* erstellt ([Tabelle S2](#)). Die erste Tabelle ([Tabelle S1](#)) beinhaltete prospektive populationsbasierte Studien über schwangere Frauen oder Frauen mit einer Schwangerschaft in der Vorgeschichte (Ribera et al. 1994; Panzer et al. 1995; Schnaidt u. Wernet 2000; Boehlen et al. 2003; Twilfert et al. 2014; Ohto et al. 2004; Skouri et al. 2009; Jeremiah et al. 2011; Husebekk et al. 2012).

Die einzelnen extrahierten Daten beinhalteten:

- (1) Autor oder Autoren
- (2) Jahr der Publikation
- (3) Zahl der untersuchten Grundgesamtheit und falls vorhanden Details zu dem Patientenkollektiv
- (4) Anzahl der Fälle mit einem anti-HPA-5b-Antikörnernachweis
- (5) Anzahl der anti-HPA-5b-Antikörper-positiven Fälle und einem fetalen oder neonatalen Ereignis (Thrombozytopenie)
- (6) Anzahl der Fälle ohne einen anti-HPA-5b-Antikörnernachweis
- (7) Anzahl der anti-HPA-5b-Antikörper-negativen Fälle und einem fetalen oder neonatalen Ereignis
- (8) Prävalenz der anti-HPA-5b-Antikörper-positiven Fälle (errechnet aus den erhaltenen Informationen)
- (9) Mortalität von anti-HPA-5b-Antikörper-positiven Fällen
- (10) Zusätzlich wichtige Informationen insbesondere beinhaltete dies die Nationalität der Mutter

Die zweite Tabelle ([Tabelle S2](#)) fasste retrospektive Studien zusammen, welche über FNAIT-Verdachtsfälle berichteten (Kroll et al. 1990; Mueller-Eckhardt et al. 1989b; Taaning et al. 1994; Uhrynowska et al. 1997; Moerloose et al. 1998; Berry et al. 2000; Uhrynowska et al. 2000; Ghevaert et al. 2007; de Vos et al. 2021; Sachs et al. 2020; Davoren et al. 2004; Castro et al. 2007).

Die einzelnen extrahierten Daten beinhalteten:

- (1) Autor oder Autoren
- (2) Jahr der Publikation
- (3) Zahl der untersuchten Grundgesamtheit und falls vorhanden Details zu dem Patientenkollektiv (Genotyp oder Nationalität)
- (4) Anzahl der Fälle mit einem anti-HPA-5b-Antikörpernachweis und falls vorhanden die Thrombozytenzahl
- (5) Anzahl der anti-HPA-5b-Antikörper-positiven Fälle und einem fetalen oder neonatalen Ereignis (kutane Blutungen, muköse Blutungen oder ICH)
- (8) Prävalenz der anti-HPA-5b-Antikörper-positiven Fälle (errechnet aus den erhaltenen Informationen)

Im *Kapitel 2.10 Datendetails* finden sich die Merkmale der Studien, welche detailliert in Tabellenform aufgeführt wurden.

3.7 Risiko der Verzerrung innerhalb der Studien

Beurteilung der methodischen Qualität

Zur Beurteilung der methodischen Qualität wurden Studientyp und Rekrutierungsmodus der einzelnen Studien als zu analysierende Zielkriterien ausgewählt. Die Vollständigkeit der separaten Studien wurde durch potenziell fehlende Informationen und mögliche Mängel der Primärstudien evaluiert. Ein Interessenkonflikt der eingeschlossenen Studien sollte angegeben werden. Falls die inkludierten Studien keine Stellung zu konkurrierenden finanziellen Interessen nahmen, wurde dies tabellarisch mit *nicht angegeben* (*not available*; NA) festgehalten. In [Anhang 4](#) wurden alle eingeschlossenen Studien nach den oben genannten Kriterien beurteilt.

Potenzielle Mängel der Primärstudien

Jeremiah et al. (Jeremiah et al. 2011) berichteten von 100 untersuchten Frauen mit mehr als zwei Schwangerschaften in der Vergangenheit. Unter diesen wurden bei 30 Frauen anti-HPA-5b-Antikörper nachgewiesen. In einer tabellarischen Auflistung der betroffenen Antikörper-positiven Mütter wurde die Anzahl der vergangenen Schwangerschaften angegeben (zum Beispiel G3 (6)). Die Addition dieser gelisteten Schwangerschaften ergab 33 anti-HPA-5b-Antikörper positive Mutter-Kind-Paare, anstatt der in der Publikationen angegeben 30 anti-HPA-5b-Antikörper-positiven Fälle.

In der Publikation von Castro et al. (Castro et al. 2007) wurde einmalig von fünf anti-HPA-5b-Antikörper-positiven Fällen gesprochen, obwohl in dem Fließtext und in der tabellarischen Übersicht beständig sechs positive anti-HPA-5b-Antikörper-Fälle beschrieben wurden. Zudem wurde die Prävalenz von anti-HPA-5b-Antikörpern möglicherweise überschätzt. Die Autoren untersuchten nur HPA-aa homozygote Mütter, welche einen heterozygoten Säugling gebären und zudem anti-HPA-5b-Antikörper im Serum der Mutter detektiert wurden. Zudem bildete die Tabelle 3 in der Publikation von Castro et al. (Castro et al. 2007) keine plausiblen Daten ab. Dieser Tabelle zu folge zeigte sich eine der sechs Mütter mit anti-HPA-5b-Antikörpern vom Genotyp als HPA-5b-positiv (GPIa C807T CT). Außerdem bleibt der korrekte Nenner für die Berechnung der Prävalenz von anti-HPA-5b-Antikörpern bei den publizierten FNAIT-Verdachtsfällen unklar.

Bei fehlender Rückmeldung nach Kontaktaufnahme mit den Autoren wurden die Informationen nach Plausibilität und Auswertung im Einzelfall extrahiert.

3.8 Möglich Ursachen für eine klinische Heterogenität der Studien

In *Kapitel 3.7 Risiko der Verzerrung der einzelnen Studien* wurden bereits Gründe für eine methodische Heterogenität in den eingeschlossenen Studien genannt. Daher wurde die klinische Heterogenität anhand der Ergebnisse in *Tabelle S1* und *S2* beschrieben.

Obwohl in *Tabelle S1* unselektierte Schwangere und Frauen mit einer Schwangerschaft in der Vergangenheit untersucht wurden, stellten sich bei der untersuchten Grundgesamtheit Unterschiede dar. Während Ribera et al. (Ribera et al. 1994), Panzer et al. (Panzer et al. 1995) und Jeremiah et al. (Jeremiah et al. 2011) bei Schwangeren nach der Entbindung nach anti-HPA-Antikörpern suchten, wurden bei Schnaidt und Wernet (Schnaidt u. Wernet 2000), Boehlen et al. (Boehlen et al. 2003) und Twilfert et al. (Twilfert et al. 2014) die anti-HPA-Antikörper bei blutspendenden Frauen mit einer Schwangerschaft in der Vergangenheit detektiert.

In der Publikation von Skouri et al. (Skouri et al. 2009) und Boehlen et al. (Boehlen et al. 2003) wurden nur Mütter mit dem homozygoten HPA-5a Genotyp untersucht. Skouri et al. (Skouri et al. 2009) schlossen 186 HPA-5aa Frauen mit einer Vorgeschichte von mehr als zwei Schwangerschaften ein. Hier wurde von uns die Häufigkeit des HPA-5aa-Phänotyps (66,2 %) genutzt, um die Zahl einer unselektierten Grundgesamtheit mit allen HPA-5-Genotypen zu errechnen. Boehlen et al. schlossen 98 HPA-5aa-Blutspenderinnen ein. Hier wurde ebenso die Häufigkeit des HPA-5aa-Phänotyps

(79,6 %) verwendet, um die Zahl einer unselektierten Grundgesamtheit aller HPA-5-Genotypen zu errechnen.

Bei den Autoren Husebekk et al. (Husebekk et al. 2012) wurden neben 200 nicht selektierten schwangeren Frauen auch 167 Schwangere mit dem Genotyp HPA-1bb in die Kohorte eingeschlossen. Dies hatte zwar keinen Einfluss auf den HPA-5 Genotyp der Mutter, aber eine Selektion der Schwangeren fand trotzdem statt.

Nur in den Studien von Panzer et al. (Panzer et al. 1995), Ohto et al. (Ohto et al. 2004) und der retrospektiven Analyse von Y. Doung an unserem Zentrum in Gießen (Sachs et al. 2020) (*Tabelle S1*) wurde eine Kontrollgruppe von HPA-5b-Antikörper-negativen Mutter-Kind-Fällen mit einer Thrombozytopenie untersucht. In den restlichen Studien fand kein Vergleich zu einer Kontrollgruppe statt. Es gestaltete sich als nicht sinnvoll, die Daten quantitativ zusammenzufassen, da in den drei Studien das Studiendesign und der Rekrutierungsmodus zu divergent waren (*Anhang 4*). Auch In der Publikation von Castro et al. (Castro et al. 2007) (*Tabelle S2*) wurde eine Kontrollgruppe mit scheinbar gesunden Neugeborenen mit normwertigen Thrombozyten von Müttern mit komplikationslosen Schwangerschaften ohne systemische Erkrankungen oder Medikamenteneinnahme nach anti-HPA-Antikörpern untersucht.

3.9 Ergebnisse der einzelnen Studien und Ergebnissynthese

Die Ergebnisse der systematischen Übersichtsarbeit wurden tabellarisch dargestellt (*Tabelle S1* und *Tabelle S2*). Bei einer ausgeprägten Heterogenität der Studien und einzelnen fehlenden Daten der untersuchten Kohorten erfolgte eine deskriptive Zusammenfassung der Ergebnisse. Es sollte ein Vergleich der anti-HPA-5b-Antikörperprävalenzen von den beobachteten Gruppen erfolgen: schwangere Frauen, Frauen mit einer Schwangerschaft in der Vorgeschichte und Mutter-Kind-Paare mit Verdacht auf FNAIT.

Tabelle S 1 PICO-Frage 1: Studien zu Untersuchung der Prävalenz von anti-HPA-5b-Antikörpern in schwangeren Frauen oder Frauen mit einer Schwangerschaft in der Vorgeschichte. Krankheitsverlauf/Ereignis: neonatale Thrombozytopenie (Thrombozyten $< 150 \times 10^9/l$).

Autoren	Jahr	Untersuchte Grundgesamtheit	Anti-HPA-5b-AK-positiv		Anti-HPA-5b-AK-negativ		% anti-HPA-5b-AK-+	Mortalität der anti-HPA-5b-AK-+-Fälle	Zusätzliche Information
			Ereignisse	Gesamt	Ereignisse	Gesamt			
Europäische Population									
Ribera (Ribera et al. 1994)	1994	Schwangere Frauen bei der Entbindung (n = 800)	0 ^a	12	KA	788	1,50	Keine	
Panzer (Panzer et al. 1995)	1995	Schwangere Frauen mit unkomplizierter Schwangerschaft bei der Entbindung (n = 933)	0	17	35 ^b	916	1,82 ^c	Keine	Kaukasische Mütter
Schnaidt (Schnaidt u. Wernet 2000)	2000	Blutspenderinnen mit einer Schwangerschaft in der Vergangenheit > 6 Monate nach der Entbindung (n = 500)	KA	16	KA	484	3,20	KA	
Boehlen (Boehlen et al. 2003)	2003	Blutspenderinnen (HPA-5aa) mit einer Schwangerschaft oder einem fetalem Verlust in der Vergangenheit (n = 98)	KA	2	KA	121 ^d	1,63	KA	Kaukasische Mütter (> 99 %)

Twilfert (Twilfert et al. 2014)	2014	Blutspenderinnen mit einer Schwangerschaft in der Vergangenheit (n = 816)	KA	14	KA	802	1,72	KA	
Summe		n = 3147		61		3111	1,92		95 % CI: 1,45 - 2,40
Japanische und afrikanische Population									
Ohto (Ohto et al. 2004)	2004	Schwangere Frauen im ersten Trimester (n = 24630) Inkompatible Schwangerschaften versus Kontrollen ^e	KA	168	KA	24462	0,68	Keine	Japanische schwangere Frauen p < 0,05
			8	48	4	161		Keine	
Skouri (Skouri et al. 2009)	2009	Frauen mit einer Vorgeschichte ≥ 3 Schwangerschaften (n = 186)	KA	8	KA	273 ^f	2,85	KA	Tunesische Mütter
Jeremiah (Jeremiah et al. 2011)	2011	Frauen mit einer Vorgeschichte von ≥ 2 Schwangerschaften > 1 Jahr nach der Entbindung (n = 100)	KA	30	KA	70	30	KA	Nigerianische und westafrikanische Mütter
Husebekk (Husebekk et al. 2012)	2012	Unselektionierte schwangere Frauen (n = 200) und schwangere HPA-1bb Frauen (n = 167)	KA	16 ^g	KA	351	4,36	KA	Ägyptische Mütter

^a Es wurde von keinem klinisch offensichtlichen FNAIT-Fall berichtet; die Thrombozytenzahl bei Neugeborenen wurde nicht angegeben.

^b Bei 73 von 933 Neugeborenen wurde die Thrombozytenzahl nicht bestimmt.

^c Die Prävalenz von anti-HPA-5b-Antikörpern ist möglicherweise unterschätzt worden. Die Autoren untersuchten ausschließlich homozygote HPA-5aa Mütter, die ein heterozygoten Kind zur Welt brachten, auf das Vorhandensein von anti-HPA-5b-Antikörpern.

^d Die Autoren schlossen 98 HPA-5aa-Blutspenderinnen ein. Die Häufigkeit des HPA-5aa-Phänotyps (79,6 %) wurde benutzt, um die Zahl einer unselektierten Grundgesamtheit aller HPA-5-Genotypen zu errechnen.

^e Die Detektion von anti-HPA-5b-Antikörpern fand bei inkompatiblen Müttern mit anti-HPA-5b-Antikörper-positiven Neugeborenen oder bei Kontrollen statt. Er wurde von insgesamt 161 gesunden Neugeborenen von Müttern ohne anti-HPA-5b-Antikörpern im Serum berichtet ($p < 0,05$). Bei Müttern mit anti-HPA-5b-Antikörpern im Serum unterschied sich die Rate der Thrombozytopenie bei HPA-5b-inkompatiblen Säuglingen (17 %; 8/48) nicht signifikant von der bei HPA-5b-Antikörper-negativen Säuglingen (8 %; 4/53). Für Einzelheiten siehe Text.

^f Die Autoren schlossen 186 HPA-5aa Frauen mit einer Vorgeschichte von \geq drei Schwangerschaften ein. Die Häufigkeit des HPA-5aa-Phänotyps (66,2 %) wurde benutzt, um die Zahl einer unselektierten Grundgesamtheit mit allen HPA-5-Genotypen zu errechnen.

^g Die 16 anti-HPA-5b-Antikörper-positiven Fälle wurden aus der prozentualen Angabe von 4,4 % errechnet.

Tabelle S 2 PICO-Frage 2: Studien zu Untersuchung der Prävalenz von anti-HPA-5b-Antikörpern bei FNAIT-Verdachtsfällen (Fälle mit zusätzlichen anti-HPA-Antikörpern, z. B. anti-HPA-1a-Antikörper, wurden ausgeschlossen). Krankheitsverlauf/Ereignisse: Schweregrad der Blutung (I, kutan; II, mukös; III, ICH).

Autoren	Jahr	Untersuchte Grundgesamtheit	(n)	Anti-HPA-5b-AK-positiv			% anti-HPA-5b-AK-+
				Gesamt (n)	Neonatale Thrombozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	Ereignisse (n)	
Europäische Population							
Mueller-Eckhardt (Mueller-Eckhardt et al. 1989b) Kroll (Kroll et al. 1990)	1989 1990	Verdacht auf FNAIT; Mütter mit dem Phänotyp HPA-1aa	219	9	2 - 88	I (1) ^a	4,11
Taaning (Taaning et al. 1994)	1994	Verdacht auf FNAIT ^b ; Mütter mit einer normalen Thrombozytenzahl	59	3	KA	KA	5,08
Uhrynowska (Uhrynowska et al. 1997)	1997	Verdacht auf FNAIT ^c	160 ^d	2	KA	KA	1,25
Moerloose (Moerloose et al. 1998)	1998	Verdacht auf FNAIT	31	2	39; 75	Keine	6,45
Berry (Berry et al. 2000)	2000	Verdacht auf FNAIT ^e	305	9	KA	KA	2,95
Uhrynowska (Uhrynowska et al. 2000)	2000	Verdacht auf FNAIT; Mütter mit einer normalen Thrombozytenzahl	91	1	96	Keine	1,10
Mandelbaum (Mandelbaum et al. 2005)	2005	Verdacht auf FNAIT	309	24	KA	KA	7,77

Ghevaert(Ghevaert et al. 2007)	2007	Verdacht auf FNAIT	1148	31 ^f	NR	I (1) III (4) ^g	2,70
De Vos (de Vos et al. 2021)	2021	Verdacht auf FNAIT	1864	60	Median 48 (IQR 18 - 81) ^h	I, II (8/40) III (4/40)	3,22
Daten von Y. Duong, publiziert von Sachs (Sachs et al. 2020)	2021	Verdacht auf FNAIT	817	25 ⁱ	7 - 143 ^j	Keine ICH	3,06
Summe			5003	166			3,32 95 % CI: 2,82 - 3,81
Amerikanische Population							
Davoren (Davoren et al. 2004)	2004	Verdacht auf FNAIT, amerikanische Mütter	3743	109	KA	KA	2,91
Castro (Castro et al. 2007)	2007	Neugeborene mit einer Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl < 100 x 10 ⁹ /l) ⁶ ; brasilianische, indigene und afrikanische sowie kaukasische Mütter	105	6	34 - 98	Keine	5,71 ^k

^a Von zehn anti-HPA-5b-Antikörper-positiven Fällen (darunter war ein Fall mit einem zusätzlichen anti-HPA-1a-Antikörper) hatte ein Fall eine isolierte kutane Hämorrhagie.

^b Ausschluss von Neugeborenen mit Infektionen, extremer Frühgeburtlichkeit oder anderen schweren Krankheiten. Insgesamt sechs der 59 untersuchten Mütter hatte eine Splenektomie in der Vergangenheit. Die Thrombozytenzahl der Mütter war im Normbereich (Thrombozyten > 150 x 10⁹).

^c Ausschluss von Neugeborenen mit Müttern mit einer ITP.

^d In unserer Analyse wurden nur die Fälle berücksichtigt, welche anti-HPA-5b-Antikörper mithilfe von MAIPA detektierten (von 238 Fällen wurden 78 Fälle nicht mithilfe von MAIPA detektiert).

^e Serumproben aus einer Archivdatenbank bei Fällen mit FNAIT. Unklar, wieso alle Fälle als FNAIT eingestuft wurden, da nur bei 59 von 305 Fällen ein anti-HPA-Antikörper nachgewiesen wurde.

^f Eine Mutter litt an einer ausgeprägten chronischen Thrombozytopenie.

^g In zwei der vier Fälle mit einer ICH lag die Zahl der Thrombozyten bei Neugeborenen im Normalbereich (169 und $179 \times 10^9/l$) und in den beiden anderen Fällen lag eine Thrombozytopenie vor (61 und $55 \times 10^9/l$).

^h Fälle ohne pränatale Therapie wurden in diese Analyse aufgenommen.

ⁱ Bei einem Neugeborenen wurde die Thrombozytenzahl nicht bestimmt.

^j Die Autoren untersuchten 53 Neugeborene mit einer Thrombozytopenie und einer feto-maternalen Inkompatibilität für eines der Thrombozytenantigensysteme HPA-1,-2,-3,-4 und -5 auf anti-HPA-5b-Antikörper.

^k Die Prävalenz von anti-HPA-5b-Antikörpern wurde möglicherweise überschätzt. Die Autoren haben nur HPA-aa homozygote Mütter untersucht, welche einen heterozygoten Säugling zur Welt brachten und zudem ein anti-HPA-5b-Antikörper im Serum der Mutter detektiert wurde. Die in Tabelle 3 aufgeführten Daten sind nicht plausibel. Nach dieser Tabelle war eine von sechs Müttern mit anti-HPA-5b-Antikörpern HPA-5b-positiv (GP Ia C807T CT). Außerdem bleibt der korrekte Nenner für die Berechnung der Prävalenz von anti-HPA-5b-Antikörpern bei FNAIT-Verdachtsfällen unklar.

Tabelle S 3 Die Wahrscheinlichkeiten für HPA-5b-inkompatible Schwangerschaften, für das Vorhandensein von anti-HPA-5b-Antikörpern bei Schwangeren, einer schweren Thrombozytopenie und intrakraniellen Blutungen im Vergleich zu HPA-1a-inkompatiblen Schwangerschaften (prospektives Screening unselektierter Populationen)

Untersuchte Grundgesamtheit	HPA-1a-Inkompatibilität (n/10.000 Schwangere)	HPA-5b-Inkompatibilität (n/10.000 Schwangere)
Immunisierungsrisiko der Mütter (Antigen negativ; HPA-1bb oder HPA-5aa Genotyp) ¹	225 (2,25 % aller Schwangerschaften)	8464 (84,64 % aller Schwangerschaften)
Wahrscheinlichkeit einer inkompatiblen Schwangerschaft (HPA-1ab oder HPA-5ab Genotyp des Fetus)	191 (1,91 % of aller Schwangerschaften)	677 (6,77 % aller Schwangerschaften)
Nachweis von anti-HPA-Antikörpern ²	20 (~10 % aller inkompatiblen Schwangerschaften; ~0,2 % aller Schwangerschaften)	192 (28,36 %, aller inkompatiblen Schwangerschaften; 1,92 % aller Schwangerschaften)
Schwere Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl < 50 x 10 ⁹ /l)	~4 ~20 % der immunisierten Schwangerschaften	Keine Angaben
Intrakranielle Blutung	~1	Keine Angaben

Hinweis: Anzahl an untersuchten HPA-1a-inkompatiblen Schwangerschaften: > 200.000 (Kamphuis et al. 2014); Anzahl an untersuchten HPA-5b-inkompatiblen Schwangerschaften: 26.363 (Ribera et al. 1994; Panzer et al. 1995; Ohto et al. 2004)

¹ Für die Wahrscheinlichkeitsberechnung wurden folgende Allelhäufigkeiten verwendet: HPA-1a mit einer Frequenz von 0,85 und HPA-5b mit einer Frequenz von 0,08.

² Die Prävalenz für HPA-1a-Antikörper wurden der Publikation von Kamphuis et al. (Kamphuis et al. 2014) entnommen. Die Zahlen für HPA-5b-Antikörper wurden aus [Tabelle S1](#) entnommen.

Anti-HPA-5b-Antikörper sind bei nicht selektionierten schwangeren Frauen in Europa häufig nachweisbar

In unserer systematischen Übersichtsarbeit haben wir neun bevölkerungsbasierte Screeningstudien identifiziert, die sich mit der *PICO-Frage 1* beschäftigten. Hier wurde die Prävalenz von anti-HPA-5b-Antikörpern bei nicht selektionierten Schwangeren oder Frauen mit einer Schwangerschaftsanamnese untersucht (*Tabelle S1*) (Ribera et al. 1994; Panzer et al. 1995; Schnaidt u. Wernet 2000; Boehlen et al. 2003; Twilfert et al. 2014; Ohto et al. 2004; Skouri et al. 2009; Jeremiah et al. 2011; Husebekk et al. 2012). In den meisten Studien wurde eine HPA-5b-Genotypisierung der untersuchten Grundgesamtheit nicht durchgeführt. In verschiedenen Populationen weist die Allelhäufigkeit von HPA-5b eine große Bandbreite auf. Die Allelfrequenz von HPA-5b erreicht Werte von 0,4 in Zentralafrika, 0,12 - 0,06 in Europa und 0,01 in Asien (Tan et al. 2012). Aufgrund der fehlenden HPA-5b-Genotypisierung der Probandinnen konnten wir die Prävalenz der anti-HPA-5b-Antikörper nicht anhand der Allelhäufigkeit der untersuchten Population korrigieren. Deshalb haben wir zur Berechnung der gepoolten Prävalenz nur die europäischen Studien (Ribera et al. 1994; Panzer et al. 1995; Schnaidt u. Wernet 2000; Boehlen et al. 2003; Twilfert et al. 2014) eingeschlossen, welche alle eine ähnliche Allelhäufigkeit vorweisen (0,12 - 0,06 (Tan et al. 2012)). Die gepoolte Prävalenz von anti-HPA-5b-Antikörpern bei nicht selektionierten europäischen Schwangeren oder Frauen mit einer Schwangerschaftsanamnese betrug 1,92 % [95 % CI: 1,45 - 2,40; n = 3147 (*Tabelle S1*)].

Variabilität der anti-HPA-5b-Antikörperprävalenzen bei nicht selektionierten schwangeren Frauen

Neben den fünf europäischen Studien wurden noch eine japanische (Ohto et al. 2004) und drei afrikanische (Skouri et al. 2009; Jeremiah et al. 2011; Husebekk et al. 2012) bevölkerungsbasierte Screeningstudien identifiziert, in denen die Prävalenz von anti-HPA-5b-Antikörpern bei nicht selektionierten schwangeren Frauen oder Frauen mit einer Schwangerschaftsanamnese untersucht wurde. Die Prävalenzen zeigten eine große Spannweite von 0,68 % bei Ohto et al. (Ohto et al. 2004) und 30 % bei Jeremiah et al. (Jeremiah et al. 2011) (*Tabelle S1*). Diese Ergebnisse unterstützen die Vermutung eines aufsteigenden Nord-Süd-Gradienten für die Allelfrequenz von HPA-5b (Mercier et al. 1994; Skouri et al. 2009). Zudem unterstreichen die Resultate die Häufigkeit des HPA-5bb Genotyps bei Afrikaner:innen (Skouri et al. 2009).

Neben dem kontinentalen Unterschied konnte man auch interkontinental in Afrika eine große Variabilität der Prävalenzen beobachten. Von 2,86 % bei Skouri et al. (Skouri et

al. 2009) bis 30 % bei Jeremiah et al. (Jeremiah et al. 2011). Grund hierfür ist ein Unterschied der HPA-5b Allelfrequenzen in Afrika, welche Werte von 0,15 in Algerien, 0,18 in Tunesien und bis zu 0,4 in Zentralafrika erreichen (Tan et al. 2012; Skouri et al. 2009).

Im Rahmen prospektiver Studien an nicht selektionierten Schwangeren ist eine Immunisierung gegen HPA-5b nicht mit FNAIT assoziiert

Zwei europäische Studien (Panzer et al. 1995; Ribera et al. 1994) untersuchten anti-HPA-5b-Antikörper-positive Fälle nach möglichen fetalen oder neonatalen Ereignissen. In dem Konferenzabstract von Ribera et al. (Ribera et al. 1994) wurden 800 Frauen nach der Entbindung auf anti-HPA-5b-Antikörpern untersucht. Bei 12 der 800 Frauen (1,5 %) konnten anti-HPA-5b-Antikörper nachgewiesen werden. Bei keinem der anti-HPA-5b-Antikörper-positiven Fälle wurde eine klinisch apparente FNAIT-Erkrankung, beispielsweise in Form von kutanen oder mukösen Blutungen, festgestellt. Über die Thrombozytenzahl der Neugeborenen wurde nicht berichtet. Panzer et al. (Panzer et al. 1995) untersuchten eine Grundgesamtheit von 933 Müttern mit einer unkomplizierten Schwangerschaft. Bei 17 von 933 Frauen (1,82 %) wurden anti-HPA-5b-Antikörper nachgewiesen. Die Thrombozytenzahl aller HPA-5b-Antigen-positiven Kinder war nach der Geburt normwertig.

Zusammenfassend lässt sich konkludieren, dass die Konstellation einer HPA-5b-immunisierten schwangeren Frau mit einem Kind ohne apparente FNAIT keine Seltenheit darstellt. Bei Ribera et al. betraf dies 1,5 % (Ribera et al. 1994) und bei Panzer et al. betraf dies 1,8 % (Panzer et al. 1995) der untersuchten Mutter-Kind-Paare.

In einer japanischen Studie über nicht selektionierte schwangere Frauen unterscheidet sich die Anzahl der neonatalen Blutplättchen nicht bei Fällen mit und ohne anti-HPA-5b-Antikörpernachweis

In allen veröffentlichten Studien mit einer nicht selektionierten Grundgesamtheit schwangerer Frauen wurden die neonatalen Thrombozytenzahlen mit und ohne mütterlicher anti-HPA-5b-Antikörper nicht verglichen, außer in den prospektiven Studien von Panzer et al. (Panzer et al. 1995) und von Ohto et al. (Ohto et al. 2004). In der Studie von Panzer et al. wurde bei insgesamt 17 anti-HPA-5b-Antikörper-positiven Fällen und bei 917 anti-HPA-5b-Antikörper-negativen Fällen die Thrombozytenzahl untersucht. Wie schon im letzten Abschnitt beschrieben, wurde bei den Fällen mit einem positiven Antikörpernachweis von keiner Thrombozytopenie bei Neugeborenen berichtet, wohingegen bei 35 von 913 der anti-HPA-5b-Antikörper-negativen Fälle (3,82 %) von einem Neugeborenen mit einer Thrombozytopenie berichtet wurde. Die Prävalenz einer

Thrombozytopenie bei anti-HPA-5b-Antikörper-negativen Fällen könnte noch höher liegen, da bei insgesamt 73 der 913 Neugeborenen keine Angaben zur Thrombozytenzahl vorlag.

In der prospektiven japanischen Studie von Ohto et al. (Ohto et al. 2004) wurden aufgetretene neonatale Ereignisse, in Form einer neonatalen Thrombozytopenie, bei HPA-5b-inkompatiblen Schwangerschaften mit Kontrollschwangerschaften und mit HPA-5b-kompatiblen Schwangerschaften verglichen (Ohto et al. 2004). Eine inkompatible Schwangerschaft wurde als solche definiert, wenn ein anti-HPA-5b-Antikörper im Serum der Mutter nachgewiesen wurde sowie das Kind den Genotyp HPA-5ab aufwies. Die Kontrollgruppe stellten gesunde Neugeborene von Müttern mit negativen anti-HPA-5b-Antikörpernachweis im Serum dar. Eine HPA-5b-kompatible Schwangerschaft bestand bei einem Kind ohne das HPA-5b-Antigen mit einem HPA-5aa-Genotyp.

Ohto et al. (Ohto et al. 2004) suchten pränatal bei Frauen im ersten Trimester nach anti-HPA-5b-Antikörpern. Von 24630 untersuchten Schwangeren wurden bei 168 (0,68 %, davon waren vier Frauen keine Japanerinnen) anti-HPA-5b-Antikörper im Serum nachgewiesen. Die Autoren verglichen das Vorkommen einer Thrombozytopenie bei 48 inkompatiblen Schwangerschaften mit dem Bestehen einer Thrombozytopenie bei 161 Mutter-Kind-Paaren der Kontrollgruppe. Der Anteil der Neugeborenen mit einer Thrombozytopenie bei inkompatiblen Schwangerschaften (17 %; 8/48) gegenüber der Kontrollgruppe (2,42 %; 4/161) zeigt einen signifikanten Unterschied.

Dagegen unterschied sich bei Müttern mit anti-HPA-5b-Antikörpern im Serum die Thrombozytopenie der HPA-5b-inkompatiblen Säuglinge (17 %; 8/48) nicht signifikant von den Neugeborenen, die kein HPA-5b-Antigen aufwiesen (8 %; 4/53) (Ohto et al. 2004). Diese Schlussfolgerung ist jedoch aufgrund der geringen Anzahl an Beobachtungen mit Bedacht zu interpretieren.

Anti-HPA-5b-Antikörper stehen nicht in Verbindung mit neonatalen Blutungskomplikationen bei nicht selektionierten Schwangeren

Wir haben die Wahrscheinlichkeit für HPA-5b-inkompatible Schwangerschaften, das Vorhandensein von maternalen anti-HPA-5b-Antikörpern, das Vorkommen einer schweren Thrombozytopenie und das Vorkommen einer ICH im Vergleich zu HPA-1a-inkompatiblen Schwangerschaften tabellarisch dargestellt ([Tabelle S3](#)).

Die Daten über die HPA-1a-inkompatiblen Schwangerschaften wurden aus der publizierten Metaanalyse von Kamphuis et al. entnommen (Kamphuis et al. 2014). Es

wurden über 200000 Schwangerschaften auf eine HPA-1a-inkompatible Schwangerschaft untersucht. Die Anzahl der untersuchten Schwangerschaften auf eine anti-HPA-5b-Inkompatibilität betrug 26363 (Panzer et al. 1995; Ribera et al. 1994; Ohto et al. 2004). Die Prävalenz der detektierten anti-HPA-5b-Antikörper (1,92 %) wurde aus unserer *Tabelle S1* entnommen.

Das Risiko einer HPA-Immunsierung der Mutter hängt von ihrem Genotyp ab. Bei einer HPA-1a-Inkompatibilität zwischen Mutter und Kind weist die Mutter den Genotyp HPA-1bb auf. Bei einer HPA-5b-Inkompatibilität zeigt die Mutter den Genotyp HPA-5aa. Zur Berechnung der Wahrscheinlichkeit des Risikos einer Immunsierung der Mutter wurde für HPA-1a die Allelfrequenz 0,85 und für HPA-5b die Allelfrequenz 0,08 verwendet. Circa 2 % aller Schwangerschaften sind in der europäischen Bevölkerung inkompatibel für HPA-1a und etwa 7 % aller Schwangerschaften sind inkompatibel für HPA-5b. Darüber hinaus ist zu beachten, dass laut Panzer et al. (Panzer et al. 1995) bei HPA-5b eine erhöhte Immunität besteht, was zu einer 10-fach höheren Prävalenz von anti-HPA-5b-Antikörpern (ca. 2 %) in nicht selektionierten Schwangerschaften führt. Im Vergleich dazu steht HPA-1a mit einer Prävalenz von 0,2 % anti-HPA-1a-Antikörpern in nicht selektionierten Schwangerschaften.

Bei ca. 20 % der Frauen, die gegen anti-HPA-1a-Antikörper immunisiert waren, litt der Fetus an einer schweren Thrombozytopenie (Kamphuis et al. 2014). Im Gegensatz dazu wurde bei unselektionierten schwangeren Frauen mit einem anti-HPA-5b-Antikörper (n = 65) (Panzer et al. 1995; Ohto et al. 2004), von keiner schweren Thrombozytopenie berichtet. Das Risiko einer ICH bei HPA-1a-immunisierten Frauen liegt bei etwa 5 % (1 : 10 000) (Kamphuis et al. 2014). In der untersuchten Kohorte von 197 anti-HPA-5b-Antikörper-positiven Fällen, die auf fetale oder neonatale Blutungen untersucht wurden, wurde von keiner ICH berichtet (Panzer et al. 1995; Ribera et al. 1994; Ohto et al. 2004).

Bei Primiparae werden oft anti-HPA-5b-Antikörper nachgewiesen ohne eine klinisch apparente FNAIT

In drei der populationsbasierten Screeningstudien wurde beim Nachweis von anti-HPA-5b-Antikörpern auch die Anzahl der vergangenen Graviditäten der Mütter angegeben (Panzer et al. 1995; Schnaidt u. Wernet 2000; Husebekk et al. 2012). In dem Konferenzabstract von Ribera et al. (Ribera et al. 1994) wurde nur die Anzahl aller HPA-5b-immunisierten Erstgebärenden angegeben. In der Kohorte von Panzer et al. waren neun von 17 Müttern erstgebärend und anti-HPA-5b-Antikörper-positiv (52,94 %). Bei Schnaidt und Wernet (Schnaidt u. Wernet 2000) waren 6,25 % (eine von 16 anti-HPA-5b-Antikörper-positiven Müttern) Primiparae. Jeremiah et al. (Jeremiah et al. 2011)

untersuchten nur Frauen mit mehr als zwei vorangegangenen Schwangerschaften. Aus diesem Grund konnten hier keine Angaben zu der Anzahl der Erstgebärenden gemacht werden. Bei Ribera et al. waren insgesamt sieben der 17 Mütter erstgebärend und anti-HPA-5b-Antikörper-positiv (41,18 %) (Ribera et al. 1994). Zusammenfassend gesagt, sind anti-HPA-5-Antikörper bei erstgebärenden Frauen häufig nachzuweisen. Jedoch hatte keine der Frauen ein Kind mit einer apparenten FNAIT-Erkrankung.

Bei Blutspenderinnen mit einer Schwangerschaft in der Vorgeschichte sind anti-HPA-5b-Antikörper nicht mit FNAIT assoziiert

Insgesamt drei Publikationen (Schnaidt u. Wernet 2000; Boehlen et al. 2003; Twilfert et al. 2014) der bevölkerungsbasierten Screeningstudien berichteten über Blutspenderinnen mit einer vergangenen Schwangerschaft. Die gepoolte Prävalenz dieser Grundgesamtheit betrug 2,18 %. In der Publikation von Schnaidt und Wernet (Schnaidt u. Wernet 2000) zeigte die serologische anti-HPA-5b-Antikörper Untersuchung auch bis zu 30 Jahren nach der letzten Schwangerschaft noch immer einen positiven Befund. Es wurden insgesamt 500 Blutspenderinnen untersucht. Von diesen hatten 16 einen positiven Nachweis von anti-HPA-5b-Antikörpern (3,2 %). Keine der anti-HPA-5b-Antikörper-positiven Frauen gebar in der Vergangenheit ein mit FNAIT betroffenes Kind. In den anderen Veröffentlichungen zur Prävalenz von anti-HPA-5b-Antikörpern bei Blutspenderinnen von Boehlen et al. (Boehlen et al. 2003) und Twilfert et al. (Twilfert et al. 2014) fehlten bei den anti-HPA-5b-positiven Fällen die Angabe der letzten Schwangerschaft.

Anti-HPA-5b-Antikörper bei Thrombozytenkonzentrat-Spenderinnen lösen keine passive Thrombozytopenie bei den Empfängern aus

In der Publikation von Boehlen et al. (Boehlen et al. 2003) wurden bei HPA-5aa Blutspenderinnen nach einer Schwangerschaft nach Thrombozyten-Antikörpern gesucht. Im Falle eines positiven Befundes sollte eine retrospektive Analyse der Thrombozytenzahlen der Empfänger erfolgen, welche die Blutprodukte der anti-HPA-Antikörper-positiven Müttern erhalten hatten. Zwei (1,63 %) der 98 für HPA-5aa homozygoten Spenderinnen wiesen zirkulierende anti-HPA-5b-Antikörper auf. Nach retrospektiver Analyse der Krankenakte entwickelten keine Empfänger der Thrombozytenkonzentrate, der zwei anti-HPA-5b-Antikörper-positiven Spenderinnen, eine passive Thrombozytopenie.

Bei FNAIT Verdachtsfällen ist die Prävalenz von anti-HPA-5b-Antikörpern im Vergleich zu nicht selektionierten Schwangerschaften geringfügig erhöht

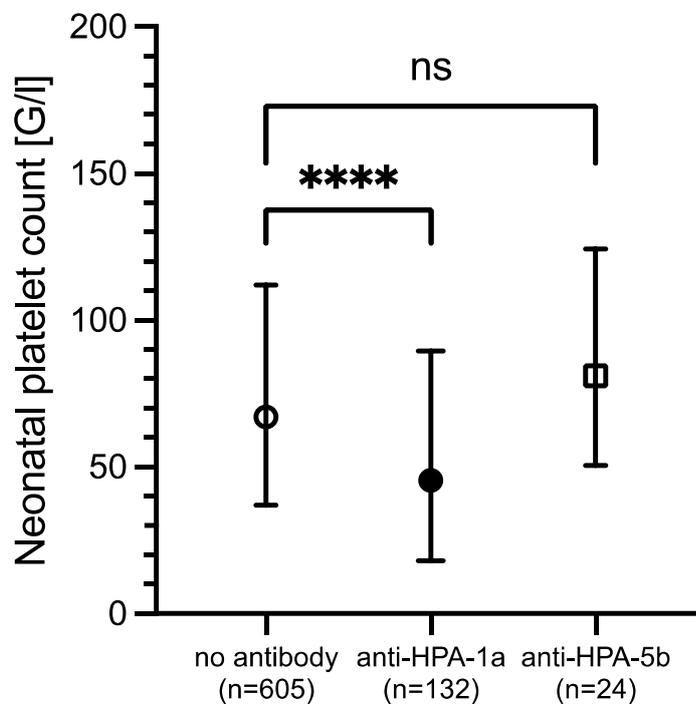
Es wurden insgesamt elf Studien identifiziert, die sich mit der *PICO-Frage 2* beschäftigten (*Tabelle S2*) (Kroll et al. 1990; Taaning et al. 1994; Uhrynowska et al. 1997; Moerloose et al. 1998; Mandelbaum et al. 2005; Ghevaert et al. 2007; Uhrynowska et al. 2000; Berry et al. 2000; de Vos et al. 2021; Castro et al. 2007; Davoren et al. 2004). Zudem wurde die retrospektive Analyse von Y. Duong an unserem Zentrum in Gießen (Sachs et al. 2020) mit den 817 FNAIT-Verdachtsfällen in *Tabelle S2* aufgenommen. Hier wurde über die Prävalenzen von anti-HPA-5b-Antikörpern bei klinischen FNAIT-Verdachtsfällen berichtet. Aufgrund der unterschiedlichen Allelfrequenzen weltweit wurden in weitere Analysen, wie auch schon bei den Studien zu der *PICO-Frage 1*, nur die europäischen Studien für weitere Berechnungen der gepoolten Prävalenz eingeschlossen. Insgesamt neun europäische Studien und unsere retrospektive Analyse berichteten über die Prävalenz von anti-HPA-5b-Antikörpern bei klinischen FNAIT-Verdachtsfällen (*Tabelle S2*) (Kroll et al. 1990; Taaning et al. 1994; Uhrynowska et al. 1997; Moerloose et al. 1998; Berry et al. 2000; Uhrynowska et al. 2000; Mandelbaum et al. 2005; Ghevaert et al. 2007; de Vos et al. 2021). Es wurden insgesamt 5003 untersuchte FNAIT-Verdachtsfälle erfasst. Darunter befanden sich 166 Fälle mit einem Nachweis von anti-HPA-5b-Antikörpern. Die gepoolte Prävalenz von anti-HPA-5b-Antikörpern bei FNAIT-Verdachtsfällen betrug 3,32 % [95 % CI: 2,82 - 3,81; n = 5003 (*Tabelle S2*)]. Infolgedessen war die Prävalenz von anti-HPA-5b-Antikörpern bei FNAIT-Verdachtsfällen um das 1,73-Fache höher als bei den nicht selektionierten Schwangerschaften (1,92 %; *Tabelle S1*).

Die Thrombozytenzahlen bei Neugeborenen mit Verdacht auf FNAIT unterscheiden sich nicht bei Fällen mit und ohne anti-HPA-5b-Antikörper bei der Mutter

In allen veröffentlichten Studien über FNAIT-Verdachtsfälle wurden die neonatalen Thrombozytenzahlen mit und ohne anti-HPA-5b-Antikörper nicht verglichen. Wir analysierten eine Kohorte von 817 FNAIT-Verdachtsfällen, welche wie bereits erwähnt von Y. Duong erfasst wurden und bereits in der Publikation von Sachs et al. (Sachs et al. 2020) veröffentlicht wurden. Die Falldefinitionen, die Untersuchungen von Familien mit Verdacht auf FNAIT und die Bewertung der Ergebnisse wurden von Sachs et al. beschrieben (Sachs et al. 2020). Bei insgesamt 25 von 817 FNAIT-Verdachtsfällen (3,06 %) wurden anti-HPA-5b-Antikörper nachgewiesen. Es wurden Fälle mit fehlender Thrombozytenzahl oder Fälle mit einer Assoziation von zusätzlichen anti-HPA-

Antikörpern ausgeschlossen. In *Abbildung 5* wurde die mediane Thrombozytenzahl bei insgesamt 761 FNAIT-Verdachtsfällen verglichen. Diese beinhalteten zum einen Kontrollfälle ohne nachweisbare anti-HPA-Antikörper ($n = 605$) im Serum der Mutter. Zum anderen Fälle mit maternalen anti-HPA-1a-Antikörpern ($n = 132$) oder Fälle mit maternalen anti-HPA-5b-Antikörpern ($n = 24$). Die neonatale Thrombozytenzahl zwischen Kontrollen (Median $67 \times 10^9/l$, 95 %CI 63 - 73) und Fällen mit mütterlichen anti-HPA-1a-Antikörpern (Median $45,5 \times 10^9/l$, 95 %CI 32 - 66) unterschied sich signifikant ($p < 0,0001$, Mann-Whitney-Test, zweiseitig). Bei den neonatalen Thrombozytenzahlen wurde kein Unterschied zwischen Kontrollen und Fällen mit mütterlichen anti-HPA-5b-Antikörpern festgestellt (Median $81 \times 10^9/l$, 95 % CI 52 - 122); nicht signifikant, Mann-Whitney-Test, zweiseitig). In der Publikation von de Vos et al. (de Vos et al. 2021) wurden die Thrombozytenzahlen bei Neugeborenen von anti-HPA-1a-Antikörper-positiven und anti-HPA-5b-Antikörper-positiven Fällen verglichen. Die Thrombozytenzahl bei Neugeborenen ohne eine antenatale Therapie mit anti-HPA-1a-Antikörpern (Median $17 \times 10^9/l$, IQR 10 - 39) war deutlich höher als bei Neugeborenen mit anti-HPA-5b-Antikörpern (Median $48 \times 10^9/l$, IQR 18 - 81).

Abbildung 5 Neonatale Thrombozytenzahl (Median und 95 % CI des Medians) bei FNAIT-Verdachtsfällen ohne und mit Nachweis von anti-HPA-1a-Antikörpern oder anti-HPA-5b-Antikörpern



Anti-HPA-5b-Antikörper-assoziierte Blutungen bei FNAIT-Verdachtsfällen zeigten eine niedrige Prävalenz

In drei retrospektiven Publikationen mit anti-HPA-5b-Antikörpernachweis wurden keine kutanen oder mukösen Blutungen beobachtet (Moerloose et al. 1998; Uhrynowska et al. 1997; Castro et al. 2007). In der Kohortenstudie von Kroll et al. (Kroll et al. 1990) wurde bei 219 Mutter-Kind-Paaren mit Verdacht auf FNAIT bei einem HPA-5b-Antikörperpositiven Neugeborenen (0,46 %) von einer kutanen Blutung berichtet. Es wurden keine laborchemischen Thrombozytenwerte des Neugeborenen genannt. Der Krankheitsverlauf des betroffenen Neugeborenen verlief remittierend. Bei Ghevaert et al. litt ein ICH-betroffenes Kind (0,09 %) zusätzlich an einer kutanen Blutung. Da bei der Mutter in der Vorgeschichte bereits von einer betroffenen FNAIT-Schwangerschaft berichtet wurde, erhielt sie bei erneuter Schwangerschaft eine pränatale Therapie mit IVIG. Nach der Geburt betrug Thrombozytenzahl des Neugeborenen $179 \times 10^9/l$. Im Verlauf litt das Kind unter einer milden Hemiparese links und einer Sehstörung. In der Publikation von de Vos et al. (de Vos et al. 2021) waren von 40 anti-HPA-5b-Antikörperpositiven Neugeborenen insgesamt acht (20 %) von einer kutanen oder mukösen Blutung betroffen. Im Vergleich waren bei 129 anti-HPA-1a-Antikörperpositiven Fällen insgesamt 84 Fälle (65 %) von einer leichten Blutung (Haut- oder Schleimhautblutung) betroffen.

Bei FNAIT-Verdachtsfällen mit anti-HPA-5b-Antikörpernachweis wird selten eine ICH beschrieben

In vier retrospektiven Kohortenstudien (Kroll et al. 1990; Moerloose et al. 1998; Uhrynowska et al. 2000; Castro et al. 2007) und unserer retrospektiven Analyse wurde keine ICH bei Fällen mit mütterlichem Nachweis eines anti-HPA-5b-Antikörpers festgestellt. Ghevaert et al. (Ghevaert et al. 2007) beschrieben vier anti-HPA-5b-Antikörper-assoziierte ICH Fälle (0,35 %) in einer untersuchten Grundgesamtheit von 1148 Mutter-Kind-Paaren mit Verdacht auf FNAIT. De Vos et al. (de Vos et al. 2021) berichteten über die Ergebnisse von 40 FNAIT-Verdachtsfällen mit einer HPA-5b-inkompatiblen Schwangerschaft und dem Nachweis von mütterlichen anti-HPA-5b-Antikörpern. Von den 40 Neugeborenen mit inkompatiblen Status erlitten vier (10 %) eine schwere ICH. In einer untersuchten Kontrollgruppe von acht weiteren Fällen mit mütterlichen anti-HPA-5b-Antikörpern, aber kompatiblen Schwangerschaften (Genotyp HPA-5aa des Fetus), war die Prävalenz der ICH gleich (1/8; 12 %) zu den HPA-5b-inkompatiblen Schwangerschaft mit einem anti-HPA-5b-Antikörper (4/40; 10 %) (de Vos

et al. 2021). In keiner der erfassten Studien wurde die Prävalenz von einer ICH in Fällen mit und ohne anti-HPA-5b-Antikörper verglichen.

HPA-5b-Antikörper-assoziierte ICH Fälle, die in retrospektiven Kohortenstudien bei Verdacht auf FNAIT diagnostiziert wurden, zeigten eine hohe neonatale Thrombozytenzahl

ICH-Fälle, die in retrospektiven Kohortenstudien bei Verdacht auf FNAIT mit mütterlichen anti-HPA-5b-Antikörpern in Verbindung gebracht wurden (*Tabelle S2*), wiesen normale oder mäßig erniedrigte neonatale Thrombozytenzahlen auf. Die anfängliche neonatale Thrombozytenzahl von vier anti-HPA-5b-Antikörper-assoziierten ICH-Fällen in der Kohortenstudie von Gheveart et al. (Ghevaert et al. 2007) betrug 61, 169, 55 und 179 x 10⁹/l. Drei Fälle wurden neu diagnostiziert. Ein Neugeborenes (mit dem höchsten Thrombozytenwert 179 x 10⁹/l) stammte aus dem intrauterinen Transfusionsprogramm, da die vorherige Schwangerschaft von einer FNAIT betroffen war. Drei der vier Neugeborenen mit einer ICH zeigten keine weiteren Blutungen, wohingegen das Neugeborene aus dem intrauterinen Transfusionsprogramm Hautblutungen vorwies.

In der Studie von de Vos et al. (de Vos et al. 2021) betrug die neonatale Thrombozytenzahl bei drei Fällen mit ICH und HPA-5b-inkompatiblen Schwangerschaften 75, 133 und 240 x 10⁹/l. Die beiden letztgenannten Fälle wurden vorgeburtlich mit IVIG behandelt, nachdem zerebrale Anomalien bei sonographischen Routineuntersuchungen während der Schwangerschaft festgestellt wurden. In einem vierten Fall wurde die Thrombozytenzahl aufgrund eines IUTD nicht ermittelt (persönliche Mitteilung von de Vos).

Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse der neonatalen Thrombozytenzahlen bei anti-HPA-1a-Antikörper-assoziierten ICH-Fällen. In diesem Zusammenhang wurde fast immer eine Thrombozytenzahl von < 30 x 10⁹/l beobachtet (Ghevaert et al. 2007; de Vos et al. 2021).

3.10 Risiko von Verzerrungen über Studien hinweg

Mögliche Verzerrungen

Es wurden innerhalb dieser Übersichtsarbeit die Ergebnisse von prospektiven Beobachtungsstudien, Kohortenstudien oder Fall-Kontroll-Studien analysiert. Was die interne Validität betrifft, so sind Selektionsverzerrungen, Informationsverzerrungen und Verwechslungen bis zu einem gewissen Grad in jeder Beobachtungsstudie vorhanden

(Grimes u. Schulz 2002). Das Modell der Fall-Kontroll-Studien ist etwas anfälliger für Verzerrungen als das Modell der Kohortenstudien, da die Ergebnisse von der Wahl der Kontrollkohorte stark abhängig sind (AMBOSS GmbH 2022). Es werden mögliche Verzerrungen im folgenden Abschnitt evaluiert.

Durch eine unvollständige Identifizierung der Studien könnten Verzerrungen entstanden sein. Zum einen durch einen fehlenden Zugriff auf Publikationen die nicht in englischer oder deutscher Sprache verfasst wurden. Zum anderen durch eine elektronische Literatursuche, die nur in einer Datenbank stattfand. Infolge von Studien, die in unterschiedlichen Sprachen (Sprachverzerrungen) oder in kleineren Fachzeitschriften publiziert wurden, besteht die Möglichkeit, dass diese durch die elektronische Suche in der MEDLINE-Datenbank nicht erfasst wurden. Publikationen mit signifikanten Ergebnissen, die in den Fachzeitschriften bevorzugt veröffentlicht werden und nicht-signifikante Ergebnisse, die von Forschungsgruppen eher zurückgehalten werden, könnten weitere Publikationsverzerrungen darstellen (AMBOSS GmbH 2022). In den meisten Fallserien und Fallberichten über anti-HPA-5b-Antikörper und FNAIT wurde von Blutungsereignissen oder schweren Thrombozytopenie berichtet. Um in der Folge einem möglicherweise überschätzten Zusammenhang entgegenzuwirken, wurden die Fallberichte und Fallserien im Verlauf ebenfalls ausgeschlossen.

Verzerrungen durch den Beobachter könnten aufgrund der Unterschiede in den anti-HPA-5b-Antikörperprävalenzen in unselektierten Schwangerschaften und FNAIT-Verdachtsfällen entstanden sein. In einem diagnostischen Umfeld kann der Beobachter durch eine falsche Interpretation von grenzwertigen Ergebnissen zu einer Verzerrung beitragen. Zum Beispiel, wenn ein klinischer FNAIT-Verdachtsfall als HPA-5b-positiver Fall beschrieben wird, wenn eine HPA-5b-Antigen-negative Mutter ein Kind mit einem positiven HPA-5b-Antigen zur Welt bringt.

Das Problem der Selektionsverzerrung entsteht durch die Auswahl von Personen mit bestimmten Eigenschaften, die in eine Studie eingeschlossen wurden. Somit stellt die untersuchte Grundgesamtheit nicht die repräsentative Grundgesamtheit dar und konsekutiv entsteht eine fehlende Vergleichbarkeit der untersuchten Gruppen (AMBOSS GmbH 2022). Eine Selektionsverzerrung der eingeschlossenen Studien wurde zum einen durch die Beschreibung der Eigenschaften der untersuchten Grundgesamtheit deutlich (*Kapitel 3.9: Ergebnisse der einzelnen Studien und Ergebnissynthese*). Zum anderen war die Selektionsverzerrung anhand der Varianz der anti-HPA-5b-Antikörperprävalenzen in den Publikationen festzustellen. Besonders divergent waren die Prävalenzen in den Studien über FNAIT-Verdachtsfälle. Dies resultierte aus der

untersuchten Grundgesamtheit. Es wurden FNAIT-Verdachtsfälle als solche betitelt, wenn bei einem Neugeborenen nach der Entbindung laborchemisch eine Thrombozytopenie festgestellt wurde. Es gab aber auch FNAIT-Verdachtsfälle, die als solche benannt wurden, wenn bei dem Neugeborenen eine Blutung festgestellt wurde oder bei einer Kindsmutter eine vergangene FNAIT-Schwangerschaft bestand. Um der Selektionsverzerrung entgegenzuwirken, mussten wir im Verlauf der Übersichtsarbeit FNAIT-Verdachtsfälle, in denen eine spezifische Selektion stattfand, ausschließen (*Anhang 2*).

Informationsverzerrungen resultieren aus einer falschen Bestimmung des Expositionsfaktors (Risikofaktor), des Ergebnisses oder aus beidem (Grimes u. Schulz 2002). Die Auswirkungen von Informationsverzerrungen hängen von ihrer Art ab. Wenn die Informationen für eine Gruppe auf eine andere Weise erfasst wurden, entstehen Verzerrungen. Bei der Methodik zur Detektion der anti-HPA-5b-Antikörper entstanden bereits Informationsverzerrungen. In vielen Studien wurden die Antikörper nach der Entbindung nachgewiesen, wohingegen in der Publikation von de Vos et al. (de Vos et al. 2021) die Detektion der Antikörper zusätzlich sechs Wochen nach Entbindung stattfand. Bei der Betrachtung von weiteren Risikofaktoren für eine Thrombozytopenie schlossen zum Beispiel Taaning et al. (Taaning et al. 1994) Neugeborene mit einer Infektion, extremer Frühgeburtlichkeit oder anderen schweren Erkrankungen aus. Uhrynowska et al. (Uhrynowska et al. 1997) schlossen Neugeborene aus, deren Mütter von einer ITP betroffen waren. Andere Publikationen schlossen diese Fälle nicht aus. Um dieser Verzerrung entgegenzuwirken, wurden innerhalb dieser Übersichtsarbeit solche Diskrepanzen zwischen Veröffentlichungen angepasst und beispielsweise Risikofaktoren einzeln ausgeschlossen (*Tabelle S1 und S2*). In der retrospektiven Analyse von Y. Doung (Sachs et al. 2020) und in der Studie von de Vos et al. (de Vos et al. 2021) wurden alle anti-HPA-5b-Antikörper-positiven Fälle mit einer Beteiligung von einem anderen anti-HPA-Antikörper aus der untersuchten Grundgesamtheit ausgeschlossen. Die anti-HPA-5b-Antikörper-positiven Fälle mit einer Beteiligung von einem anderen anti-HPA-Antikörper wurden von uns in Publikationen, welche diese Fälle noch als anti-HPA-5b-Antikörper-Fälle zählten, ausgeschlossen (*Anhang 3*). Die Ergebnisse bzw. Krankheitsverläufe der anti-HPA-5b-Antikörper-positiven Fälle wurden in den eingeschlossenen Publikationen unterschiedlich berichtet. In der Studie von Ribera et al. (Ribera et al. 1994) wurde gesagt, dass keine klinische FNAIT zu sehen war. Aber laborchemische Thrombozytenzahlen der Neugeborenen wurden nicht erwähnt. Um auch hier einer Informationsverzerrung entgegenzuwirken, wurden in *Tabelle S1* und *S2* die fehlenden Informationen dargestellt. Potenzielle Verwechslungen

innerhalb der Studien wurden in dem *Kapitel 3.10 Risiko der Verzerrung innerhalb der Studien* beschrieben.

AMSTAR-Checkliste

Zur Darstellung des Verzerrungsrisikos dieser Arbeit wurde die AMSTAR-Checkliste genutzt (*Anhang 5*). Durch eine hohe Anzahl an Fragen, die mit *ja* beantwortet wurden, konnte die systematische Übersicht durch ihre Qualität überzeugen.

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die vorliegende Dissertation ist die erste systematische Übersichtsarbeit, die sich mit der Rolle von anti-HPA-5b-Antikörpern bei FNAIT befasst. In den analysierten europäischen Studien wurde bei insgesamt 1,92 % [95 % CI: 1,45 - 2,40] der gesunden unselektierten Schwangeren ein anti-HPA-5b-Antikörper nachgewiesen. Die anti-HPA-5b-Antikörper wurden sowohl bei Schwangeren als auch bei Blutspenderinnen mit einer Schwangerschaft in der Vorgeschichte detektiert.

Zwei der europäischen Studien über unselektierte schwangere Frauen berichteten zudem über den neonatalen Krankheitsverlauf (Panzer et al. 1995; Ribera et al. 1994). Unter den 1733 untersuchten kaukasischen Schwangeren waren 29 HPA-5b-immunisiert (1,67 %). Bei allen Schwangerschaften mit anti-HPA-5b-Immunsierung wurde das Fehlen von Blutungen dokumentiert. In der Studie von Panzer et al. (Panzer et al. 1995) wurde darüber hinaus eine normwertige Thrombozytenzahl bei den Neugeborenen aller Frauen mit einem Nachweis von anti-HPA-5b-Antikörpern (n = 17) dokumentiert.

In einer prospektiven japanischen Screeningstudie waren 169 der untersuchten Frauen (0,68 %) gegen HPA-5b immunisiert (Ohto et al. 2004). Ausschließlich in dieser japanischen Studie wurde in einer Untergruppe von einer neonatalen Thrombozytopenie bei HPA-5b-immunisierten Müttern mit einem anti-HPA-5b-Antikörper berichtet. Schwere neonatale Thrombozytopenien wurden nicht beschrieben. Zudem wurde in dieser Studie auch eine ungewöhnlich hohe Rate an neonatalen Thrombozytopenien (2,42 % und 8 %) in zwei Kontrollgruppen ohne anti-HPA-5b-Antikörper festgestellt.

Die gepoolte Analyse aller veröffentlichten Screeningstudien an gesunden schwangeren Frauen, die über den neonatalen Verlauf berichteten, ergab 197 anti-HPA-5b-Antikörperpositive Mutter-Kind-Fälle (Ohto et al. 2000; Panzer et al. 1995; Ribera et al. 1994). Keines der 65 Neugeborenen, dessen Thrombozytenzahl angegeben wurde, hatte eine

schwere Thrombozytopenie (Panzer et al. 1995; Ohto et al. 2000). Fetale oder neonatale Blutungsereignisse waren in keinem der 197 Fälle zu beobachten (Ohto et al. 2000; Panzer et al. 1995; Ribera et al. 1994).

Zehn europäische Studien haben über die Prävalenz von anti-HPA-5b-Antikörpern in retrospektiven Kohortenstudien von FNAIT-Verdachtsfällen berichtet. Wir haben eine gepoolte Prävalenz von 3,32 % [95 % CI: 2,82 – 3,81] berechnet. Dies entspricht einer Erhöhung des Wertes um circa das 1,73-Fache gegenüber den unselektierten Schwangerschaften (1,92 %). Falls die marginale Anreicherung der Prävalenz von anti-HPA-5b-Antikörpern in FNAIT-Verdachtsfällen kausal wäre, könnte dieses Ergebnis als eine Assoziation zwischen einer kleinen Untergruppe von anti-HPA-5b-Antikörpern mit einer moderaten fetalen oder neonatalen Thrombozytopenie verstanden werden. Gründe für eine mögliche Verzerrung der Studienergebnisse zwischen den beiden Grundgesamtheiten werden unten diskutiert.

Unter den untersuchten 761 FNAIT-Verdachtsfällen aus unserem Zentrum für Immunologie und Transfusionsmedizin in Gießen unterschied sich die mediane neonatale Thrombozytenzahl nicht bei Fällen mit und ohne anti-HPA-5b-Antikörper, wohingegen die mediane Thrombozytenzahl signifikant niedriger bei Fällen mit anti-HPA-1a-Antikörper im Vergleich zu Fällen ohne Antikörper war.

Fast alle anti-HPA-5b-Antikörper-assoziierten ICH-Fälle in der Kohorte der FNAIT-Verdachtsfälle wiesen eine normale oder moderat erniedrigte Thrombozytenzahl auf (Ghevaert et al. 2007; de Vos et al. 2021). Somit könnten die ICH-Fälle zufällig zusammen mit den anti-HPA-5b-Antikörpern aufgetreten sein.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

Beeinflusst die Anzahl der Schwangerschaften die anti-HPA-5b-Antikörperprävalenz?

Wie bereits erwähnt, zeigte sich in den bevölkerungsbasierten Screeningstudien in Afrika eine große Varianz der Prävalenz von anti-HPA-5b-Antikörpern bei Schwangeren. Die Prävalenz betrug 2,86 % bei Skouri et al. (Skouri et al. 2009) und reichte bis 30 % bei Jeremiah et al. (Jeremiah et al. 2011). Grund hierfür könnte die untersuchte Grundgesamtheit sein. Bei Jeremiah et al. (Jeremiah et al. 2011) wurden nigerianische Frauen mit zwischen drei bis elf Schwangerschaften in der Vorgeschichte untersucht. Auch bei Skouri et al. (Skouri et al. 2009) wurden tunesische Frauen mit mehr als zwei vorangegangenen Schwangerschaften untersucht. Eine Stratifizierung aller HPA-5b-immunisierten Mütter nach Anzahl der Schwangerschaften wurde bei Skouri et al. nicht angegeben. Anhand der durchschnittlichen Fruchtbarkeitsrate von 2,2 Kindern pro Frau

in Tunesien (World Population Review 2022) lässt sich vermuten, dass die untersuchten Frauen bei Skouri et al. seltener schwanger waren. Tunesien hat die niedrigste Fertilitätsrate des afrikanischen Kontinents (World Population Review 2022). Allgemein lässt sich sagen, dass eine große Mehrheit der Länder mit den höchsten Geburtenraten in Afrika liegt. Dabei führt der Niger die Liste mit 6,8 Kindern pro Frau an, was die hohe anti-HPA-5b-Antikörperprävalenz von 30 % bei Jeremiah et al. (Jeremiah et al. 2011) erklären könnte.

Es lässt sich zusammenfassen, dass die Anzahl der früheren Schwangerschaften einen signifikanten Einfluss für das Auftreten von anti-HPA-5b-Antikörpern darstellt (Jeremiah et al. 2011; Ohto et al. 2004). Somit könnte die Auswahl der Studienpopulationen (mehrgabende Frauen) die ermittelten Prävalenzen verzerren, da sich die Wahrscheinlichkeit mit jeder Schwangerschaft erhöht, einen Plättchen-spezifischen Alloantikörper auszubilden (Skouri et al. 2009). Ferner existieren große Unterschiede in der Allelfrequenz des HPA-Allels zwischen Nord- und Zentralafrika ($f = 0,15$ in Algerien, $0,18$ in Tunesien und bis zu $0,4$ in Zentralafrika) (Tan et al. 2012; Skouri et al. 2009). Die Daten zur anti-HPA-5b-Antikörperprävalenz bei Schwangeren aus Afrika sind daher nicht mit den europäischen Daten zu vergleichen. Eine Korrektur der Prävalenzen nach Maßgabe der *a priori* Wahrscheinlichkeit einer Mutter-Kind-Inkompatibilität für HPA-5b konnte in dieser Arbeit nicht vorgenommen werden, da die Angaben zu den Allelfrequenzen in der jeweils untersuchten Population bei Jeremiah et al. (Jeremiah et al. 2011) fehlten.

Auch in der japanischen Studie von Ohto et al. (Ohto et al. 2004) wurde festgestellt, dass die HPA-Immunsierungsrate im ersten Trimester deutlich mit der Anzahl der Graviditäten korrelieren. Zu den detektierten anti-HPA-Antikörpern zählten anti-HPA-4b-Antikörper, anti-HPA-5b-Antikörper, anti-HPA-5a-Antikörper und anti-CD36-Antikörper. Hier wurde nur bei 0,19 % (95 % CI: 0,11 - 0,28 %) der Frauen einer der genannten anti-HPA-Antikörper in der ersten Schwangerschaft detektiert. Bei 1,97 % [95 %CI: 1,41 - 2,54] der Frauen wurde ein anti-HPA-Antikörper in der vierten oder weiteren Schwangerschaft gefunden. Die erwähnten Ergebnisse lassen sich dabei gesondert auf die jeweilige anti-HPA-5b-Antikörperprävalenz der Schwangerschaftszahl übertragen. Die anti-HPA-5b-Antikörperprävalenz während der ersten Schwangerschaft unter allen Primiparae mit einem positiven anti-HPA-5b-Antikörper betrug nur 68 % (13 anti-HPA-5b-positive Fälle /19 Primiparae mit einem positiven anti-HPA-5b-Antikörper) und in der vierten oder weiteren Schwangerschaft 72 % (33 anti-HPA-5b-Antikörper-positive Fälle /46 Schwangere mit einem positiven anti-HPA-5b-Antikörper und vier oder mehr Schwangerschaften in der Vorgeschichte).

Besteht eine Korrelation zwischen dem Zeitpunkt des anti-HPA-5b-Antikörperscreenings und der -Antikörperprävalenz?

Neben der Anzahl der Schwangerschaften, welche die anti-HPA-5b-Antikörperprävalenz beeinflusst, besteht zudem eine Korrelation zwischen dem Zeitpunkt des anti-HPA-5b-Antikörperscreenings und der anti-HPA-5b-Antikörperprävalenz. In der Studie von Schnaidt und Wernet (Schnaidt u. Wernet 2000) an europäischen Frauen zeigte sich eine höhere anti-HPA-5b-Antikörperprävalenz (3,2 %) als bei den Studien von Panzer et al. (Panzer et al. 1995) (1,82 %) und bei Ribera et al. (Ribera et al. 1994) (1,5 %). Eine mögliche Ursache für diese Diskrepanz stellt der Zeitpunkt des Antikörperscreenings dar (Schnaidt u. Wernet 2000). Sowohl bei Panzer et al. (Panzer et al. 1995) als auch bei Ribera et al. (Ribera et al. 1994) wurde bei Müttern kurz nach der Entbindung nach anti-HPA-5b-Antikörpern gesucht, wohingegen bei der Kohorte von Schnaidt und Wernet (Schnaidt u. Wernet 2000) frühestens sechs Monate nach Entbindung das Antikörperscreening erfolgte. In derselben Publikation von Schnaidt und Wernet wurde von HPA-1bb Blut-spendenden Müttern berichtet, bei denen sowohl kurz nach der Geburt als auch wenige Monate später die Detektion von anti-HPA-1a-Antikörpern stattfand. Die Prävalenz der Antikörper nach wenigen Monaten war höher als kurz nach der Entbindung (unpublizierte Daten) (Schnaidt u. Wernet 2000). Dies könnte sich auch auf den anti-HPA-5b-Antikörpernachweis übertragen lassen. So könnte der Zeitpunkt der anti-HPA-5b-Antikörperdetektion eine mögliche Erklärung für den prozentualen Unterschied der anti-HPA-5b-Antikörperprävalenz zwischen den drei Publikationen darstellen. Eine japanische Forschergruppe (Ohto et al. 2004) untersuchte im Rahmen einer prospektiven Studie im Gegensatz zu anderen Studien im ersten und zweiten Trimester das Vorhandensein von anti-HPA-5b-Antikörpern im maternalen Serum (Ohto et al. 2004). Hier wurden in den ersten zwei Trimestern anti-HPA-5b-Antikörper nachgewiesen, welche im letzten Trimenon nicht mehr detektiert werden konnten. Somit sollte bei der Untersuchung der Prävalenzen von anti-HPA-5b-Antikörpern bei Schwangeren der Zeitpunkt des Nachweises im Schwangerschaftsverlauf oder postpartal berücksichtigt werden.

Ist der Allelfrequenzunterschied Ursache für die anti-HPA-5b-Antikörperprävalenz-Unterschiede zwischen der japanischen und den europäischen Studien?

In derselben Kohorte der japanischen prospektiven Studie (Ohto et al. 2004), welche während der Schwangerschaft das Vorhandensein von anti-HPA-5b-Antikörpern

untersuchten, fiel eine niedrige anti-HPA-5b-Antikörperprävalenz von 0,69 % auf. Im Vergleich lag die anti-HPA-5b-Antikörperprävalenz der prospektiven Screeningstudien über unselektierte europäische Schwangere bei 1,92 % (*Tabelle S1*). Wie schon beschrieben, variieren die Allelfrequenzen weltweit (Tan et al. 2012). Die HPA-5b Allelfrequenz in Japan liegt bei 0,05 (Ohto et al. 2004), währenddessen diese bei Kaukasiern höher liegt ($f = 0,06 - 0,12$). Der Allelfrequenzunterschied zwischen der japanischen Studie von Ohto et al. und den anderen prospektiven europäischen Screeningstudien könnte die niedrigere anti-HPA-5b-Antikörperprävalenz (0,69 %) in der japanischen Studie (Ohto et al. 2004) begründen. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen der Fruchtbarkeitsrate in Deutschland mit 1,9 Kindern pro Frau und Japan mit 1,6 Kindern pro Frau (World Population Review 2022).

Sind anti-HPA-5b-Antikörper bei prospektiven Screeningstudien mit einer schweren neonatalen Thrombozytopenie assoziiert?

Unter den prospektiven Studien wurde nur in der japanischen Studie von Ohto et al. (Ohto et al. 2004) in einer Untergruppe von 48 inkompatiblen Schwangerschaften ein Zusammenhang zwischen anti-HPA-5b-Antikörpern und einer leichten neonatalen Thrombozytopenie berichtet. Hier unterschied sich das Auftreten einer leichten Thrombozytopenie bei 8/48 HPA-5b-Antigen-positiven Neugeborenen mit dem Nachweis von anti-HPA-5b-Antikörpern (ca. 17 %) signifikant von einer gesunden Kontrollgruppe (Ohto et al. 2004). Die Kontrollgruppe bestand aus 161 Müttern ohne nachweisbaren Antikörper mit einem HPA-5b-negativen Neugeborenen (4/161, 2,42 %). Dagegen unterschied sich die Rate einer Thrombozytopenie bei einer anderen Kontrollgruppe mit kompatiblen Säuglingen (Müttern mit anti-HPA-5b-Antikörpern und einem HPA-5b-negativen Neugeborenen (4/53, ca. 8 %) nicht signifikant von der Rate der anti-HPA-5b-Antikörper bei HPA-5b-inkompatiblen Schwangerschaften. Die Ergebnisse der Kontrollgruppen mit einer höheren Prävalenz (2,43 % und ca. 8 %) an Neugeborenen mit einer neonatalen Thrombozytopenie sind der allgemeinen Feststellung, dass eine Thrombozytopenie bei < 1 % aller Neugeborenen auftritt (Morrone 2018), gegenüberzustellen. Mögliche Ursachen einer hohen Prävalenz an Neugeborenen mit einer Thrombozytopenie in den zwei Kontrollgruppen ohne anti-HPA-5b-Antikörper wurden nicht genannt. Auch in der Untergruppe von inkompatiblen Schwangerschaften mit anti-HPA-5b-Antikörper wurden keine möglichen Gründe für die hohe Prävalenz (ca. 17 %) an Neugeborenen mit einer Thrombozytopenie angegeben. Somit kann zusammengefasst werden, dass in Screeningstudien von unselektierten Schwangeren der Nachweis von anti-HPA-5b-Antikörpern nicht mit einer schweren Thrombozytopenie beim Neugeborenen assoziiert ist. Lediglich in einer japanischen

Studie zeigte sich ein nicht signifikanter Zusammenhang mit einer leichten Thrombozytopenie. Dieser Befund müsste durch eine weitere prospektive Kohortenstudie, welche den natürlichen Verlauf von anti-HPA-5b-Antikörper-positiven Schwangerschaften untersucht, repliziert werden.

Hat der anti-HPA-5b-Antikörpertiter einen Einfluss auf die Thrombozytenzahl?

In einer weiteren Studie von Ohto et al. (Ohto et al. 2000) wurde eine Assoziation zwischen einem hohen anti-HPA-5b-Antikörpertiter (≥ 64) und einer neonatalen Thrombozytopenie beschrieben. Fünf von zehn (50 %) der Neugeborenen mit einem hohen Titer zeigten am dritten Tag nach der Entbindung eine reduzierte Thrombozytenzahl, während Neugeborene mit einem Antikörpertiter < 64 am dritten Tag nach der Entbindung keine Thrombozytopenie entwickelten ($n = 14$; 0/14). Somit hat ein hoher anti-HPA-5b-Antikörpertiter einen positiven Vorhersagewert von 50 % für eine Thrombozytopenie am dritten Tag nach Entbindung und einen negativen Vorhersagewert von 100 % (Ohto et al. 2004: 406). Interessanterweise war die Thrombozytenzahl am Entbindungstag (Probe aus dem Nabelschnurblut) unabhängig von dem anti-HPA-5b-Antikörpertiter. Bei einem Antikörpertiter < 64 betrug die mittlere Thrombozytenzahl $267 \times 10^9/l$ (SD = 81; $n = 20$). Bei einem Antikörpertiter > 64 betrug die mittlere Thrombozytenzahl $205 \times 10^9/l$ (SD = 62; $n = 18$). Ebenso waren in anderen Studien (Panzer et al. 1995; Kurz et al. 1999) hohe anti-HPA-5b-Antikörpertiter bei Müttern zu sehen, welche keine Thrombozytopenie auslösten. Demnach gilt es bei künftigen prospektiven Beobachtungsstudien auch eine anti-HPA-5b-Antikörpertiter-Bestimmung durchzuführen. Die Messung der Thrombozytenzahl sollte am Entbindungstag und am dritten postnatalen Tag erfolgen.

Welche Ursache hat die höhere anti-HPA-5b-Antikörperprävalenz bei europäischen FNAIT-Verdachtsfällen im Vergleich zu unselektierten Schwangerschaften?

Im Vergleich zu der anti-HPA-5b-Antikörperprävalenz von unselektierten europäischen Schwangerschaften (1,92 %) bestand eine marginale Erhöhung der anti-HPA-5b-Antikörperprävalenz bei den europäischen FNAIT-Verdachtsfällen (3,32 %). Neben der Vermutung der Verzerrung des Beobachters bei retrospektiven Analysen der FNAIT-Verdachtsfälle könnte ein höherer Anteil von mehrgebärenden Frauen einen Verzerrer bei den FNAIT-Verdachtsfällen darstellen. Wie schon im vorherigen Abschnitt erwähnt, korreliert die Prävalenz der HPA-5b-Immunsierung mit der Anzahl der Schwangerschaften. Lediglich in drei Publikationen über FNAIT-Verdachtsfälle (Castro et al. 2007; Ghevaert et al. 2007; de Vos et al. 2021) wurden Angaben zu der Anzahl der stattgehabten Schwangerschaft gemacht. Die meisten Mütter bei Castro et al. (Castro et

al. 2007) waren mehrgebärend (4/6; 67 %). In den anderen zwei Studien (Ghevaert et al. 2007; de Vos et al. 2021) wurden nur einzelne anti-HPA-5b-Antikörper-positive Fälle in Zusammenhang mit der Anzahl der Graviditäten gebracht (Ghevaert et al. 2007; Vos et al. 2021). Dennoch waren die meisten Mütter mehrgebärend. Demzufolge kann keine repräsentative Aussage über eine Korrelation zwischen dem anti-HPA-5b-Antikörper und der Schwangerschaftszahl bei FNAIT-Verdachtsfällen getroffen werden. Dennoch lässt sich anhand der höheren Anzahl an mehrgebärenden Frauen in den drei Studien vermuten, dass auch bei den anderen FNAIT-Verdachtsfällen die Anzahl der mehrgebärenden Frauen höher war. Ferner könnten Schwangerschafts-assoziierte Faktoren, die eine neonatale Thrombozytopenie hervorrufen, ebenfalls eine Alloimmunisierung begünstigen. So ist bekannt, dass ein „Danger Signal“ im Rahmen einer Infektion eine Alloimmunisierung begünstigt (Fuchs et al. 2011).

Anti-HPA-5b-Antikörper und eine ICH: Kausalität oder Koinzidenz?

In der retrospektiven Analyse von FNAIT-Verdachtsfällen (de Vos et al. 2021) schlussfolgerten die Autoren, dass anti-HPA-5b-Antikörper mit neonatalen Blutungskomplikationen assoziiert sein können. Unseres Erachtens stellen die veröffentlichten Ergebnisse nur teilweise eine Begründung für die genannte Schlussfolgerung dar. Bei Müttern mit mehreren Schwangerschaften in der Vorgeschichte waren insgesamt 79 % (38/48) der anti-HPA-5b-Antikörper-positiven Fälle HPA-5b-inkompatibel, während 52 % erwartet wurden. Die Autoren argumentierten, dass diese Erhöhung der Zahl inkompatibler Schwangerschaften einen kausalen Zusammenhang zwischen anti-HPA-5b-Antikörpern und FNAIT belegt. Wenn zwischen dem Nachweis von anti-HPA-5b-Antikörpern und neonataler Thrombozytopenie eine Kausalität bestehen würde, müssten 100 % der Neugeborenen HPA-5b inkompatibel sein. Die Tatsache, dass 21 % der anti-HPA-5b-Antikörper-positiven Frauen einen anti-HPA-5b-Antikörper-negativen Fetus zu Welt brachten, spricht eher für einen zufälligen Zusammenhang zwischen einem Nachweis des anti-HPA-5b-Antikörpers und der Thrombozytopenie. Ferner trat eine ICH in 10 % (4/40) der HPA-5b-inkompatiblen-Schwangerschaften sowie in 12 % (1/8) der HPA-5b-kompatiblen Schwangerschaften (mit anti-HPA-5b-Antikörpernachweis) auf. Somit ist die Aussage von de Vos et al., dass anti-HPA-5b-Antikörper mit neonatalen Blutungskomplikationen assoziiert sind, kritisch zu hinterfragen.

Interessanterweise wiesen in der Analyse der Kohorten von FNAIT-Verdachtsfällen die anti-HPA-5b-Antikörper-assoziierten ICH-Fälle eine normale oder moderat erniedrigte Thrombozytenzahl auf (Ghevaert et al. 2007; de Vos et al. 2021). Somit könnte es sich

hier eher um einen zufälligen Zusammenhang als um einen kausalen Zusammenhang handeln. In einer retrospektiven Kohortenstudie von Refsum et al. (Refsum et al. 2018) wurden 289 Neugeborene (ab der 32. SSW) mit einer ICH untersucht, welche durch ein schwedisches Neugeborenenregister erfasst wurden. 105 Mütter des Registers konnten nachuntersucht werden. In zwei (1,9 %) der 105 untersuchten mütterlichen Seren wurden anti-HPA-5b-Antikörper nachgewiesen. Die Prävalenz von mütterlichen anti-HPA-5b-Antikörpern unterschied sich somit nicht bei Neugeborenen mit ICH (1,9 %) und gesunden Kontrollen in der vorliegenden Übersichtsarbeit (1,92 % in [Tabelle S1](#)).

Sollten HPA-5b-immunisierte Frauen mit IVIG behandelt werden?

Unsere Ergebnisse zeigen, dass anti-HPA-5b-Antikörper nicht mit einer schweren Thrombozytopenie assoziiert sind. Vielmehr sind einzelne ICH-Fälle bei Koexistenz der anti-HPA-5b-Antikörper als Zufälle zu werten. Eine IVIG-Prophylaxe bei schwangeren Frauen mit anti-HPA-5b-Antikörpern ist daher nicht zu empfehlen. Neben den IVIG verbundenen Nebenwirkungen und Sicherheitsbedenken ist die IVIG Behandlung einer einzelnen Risikoschwangerschaft zudem teuer (Wabnitz et al. 2020). Da die IVIG Behandlung eine off-label Therapie ist und die Dosierungen, der Zeitpunkt und die Dauer der IVIG Therapie variieren (Wabnitz et al. 2020), sollte man die Schwangere über den Stand der Wissenschaft aufklären und gemeinsam mit der Patientin eine Entscheidung treffen. Auch bezüglich der Blutungsprophylaxe bei Schwangeren mit anti-HPA-5b-Antikörpernachweis gibt es bis zum heutigen Zeitpunkt keinen internationalen Konsensus. Das künftige Ziel stellt die Ausarbeitung einer internationalen Leitlinie zur FNAIT-Prophylaxe bei anti-HPA-5b-Immunsierung dar.

Warum könnten anti-HPA-5b-Antikörper eine geringere pathophysiologische Bedeutung im Vergleich zu anti-HPA-1a-Antikörpern haben?

Wie schon beschrieben, befindet sich der HPA-5a/b-Polymorphismus auf der $\alpha 2$ -Integrin-Untereinheit und das $\alpha 2\beta 1$ -Integrin ist nicht nur auf den Thrombozyten lokalisiert, sondern auch auf anderen Zelltypen (Madamanchi et al. 2014). Durch die Expression des $\alpha 2\beta 1$ -Integrins auf einer Vielzahl von Zellen ist zu vermuten, dass nur eine geringe Anzahl von mütterlichen anti-HPA-5b-Antikörpern nach dem transplazentaren Transport an die fetalen Thrombozyten binden.

Ein Grund für eine geringe Bedeutung von anti-HPA-5b-Antikörpern für die Plättchenlimitation könnte die geringere Anzahl von HPA-5b-Antigenkopien pro Thrombozyt auf den fetalen Thrombozyten darstellen (Kiefel et al. 1989b; Ohto et al. 2004). Die Thrombozyten exprimieren nur etwa 1000 Kopien von dem HPA-5-

Alloantigen (Kiefel et al. 1989b), während im direkten Vergleich die Thrombozyten circa 20000 - 50000 Kopien von den Alloantigenen HPA-1, -3 und -4 exprimieren.

Gibt es Hinweise aus in vivo Studien an Mausmodellen mit fehlendem α_2 -Integrin aus Blutungskomplikationen?

In vivo Studien an Mausmodellen mit fehlendem α_2 -Integrin (Chen et al. 2002; Holtkötter et al. 2002; Bouvard et al. 2001) unterstützen die Hypothese, dass anti-HPA-5b-Antikörper keine funktionellen Auswirkungen durch eine Rezeptorblockade haben.

Die Studien kamen zu dem Ergebnis, dass Mäusen, denen das α_2 -Integrin (ITGA2-Gen) fehlt, lebensfähig sind, eine regelrechte anatomische Entwicklung aufzeigen und sich fortpflanzen können (Holtkötter et al. 2002). Mit Ausnahme einer Abnahme der Komplexität der Verzweigung des Milchdüsengewebes konnten bei der histologischen Auswertung verschiedener Organe keine Anomalien festgestellt werden (Bouvard et al. 2001). Die Anzahl der Thrombozyten und die Blutungszeiten waren bei den Knock-out-Mäusen mit der Deletion des ITGA2-Gens normwertig. In den Experimenten von Holtkötter et al. zeigte sich eine verzögerte Aggregation von α_2 -defizienten Thrombozyten an fibrillären Kollagen und eine aufgehobene Aggregation an enzymatisch verdauten löslichen Kollagen (Holtkötter et al. 2002). Auch bei Chen et al. war eine teilweise defekte Interaktion der Blutplättchen an Kollagen zu beobachten (Chen et al. 2002). Es stellte sich heraus, dass eine Blockade an der GPVI Kollagenbindungsstelle die Voraussetzung der Funktion des α_2 -Integrins ist (Holtkötter et al. 2002). Folglich hat des $\alpha_2\beta_1$ -Integrin bei der Interaktion zwischen Blutplättchen und Kollagen eher eine unterstützende Funktion als eine essenzielle.

Neben den Studien an Mäusen mit einer gezielten Deletion des ITGA2-Gens wird in Studien von einer vorübergehenden fehlenden Expression des $\alpha_2\beta_1$ -Integrins bei Menschen berichtet (Nieuwenhuis et al. 1985; Kehrel et al. 1988). Die Ergebnisse der Experimente von Mäusen und Menschen waren diskrepant, da bei den untersuchten Menschen Blutungskomplikationen beobachtet wurden. Zwar lassen sich die Ergebnisse der Mäuse nicht direkt auf die menschliche Spezies übertragen. Aber es gilt zu hinterfragen, ob die Patienten an einer zusätzlichen Thrombozytenpathologie litten.

Gibt es Hinweise aus in vivo Studien an Mausmodellen mit anti- $\alpha_2\beta_1$ -Integrin-Antikörpern auf Blutungskomplikationen?

Unsere Annahme, dass anti-HPA-5b-Antikörper keine schweren Blutungskomplikationen verursachen, wird durch weitere Mausmodellstudien bestärkt. Drei Studien beschäftigten sich mit der Behandlung von Entzündungsstadien (El Azreq

et al. 2013; Fougerolles et al. 2000; Tsunoda et al. 2007). Hier wurde der monoklonale Hamster anti- α_2 -Integrin-Antikörper intraperitoneal in Mäuse vor oder unmittelbar nach Ausbruch von verschiedenen Krankheiten injiziert. Dies erfolgte mit einer Dosis von 75 - 250 μg . Anlass für die Testung von $\alpha_2\beta_1$ -Integrin-Antikörpern war es, die Rolle des $\alpha_2\beta_1$ -Integrins bei der Leukozytenaktivierung und -migration in der extrazellulären Matrixumgebung besser zu verstehen. Die untersuchten Krankheiten beinhalteten bei Fougerolles et al. (Fougerolles et al. 2000) Modelle für eine CD4^+ -T-Zellen-getriebene verzögerte Hypersensitivität, eine CD8^+ -T-Zellen-getriebene Kontakthypersensitivität und einer anti-Kollagen-mAB-induzierten Arthritis. Bei Tsunoda et al. (Tsunoda et al. 2007) wurden Modelle der experimentellen allergischen Enzephalomyelitis und der Multiplen Sklerose analysiert (Tsunoda et al. 2007). Des Weiteren wurde ein T-Helferzellen-17 ($\text{T}_\text{H}17$) getriebenes Modell der rheumatoiden Arthritis und der Kollagen-induzierten-Arthritis bei El Azreq et al. untersucht (El Azreq et al. 2013). Die Injektion des unmodifizierten anti- α_2 -Integrin-Antikörpers in den oben genannten Mausmodellen führte zu einer verringerten Leukozyteninfiltration und/oder einem geringeren Schweregrad der Erkrankung. Zudem wurden keine Thrombozytopenien oder Blutungskomplikationen beobachtet.

Die Blockade der anti- $\alpha_2\beta_1$ -Integrin-vermittelten Bindung des Rhesus-Rotavirus (RRV) an Cholangiozyten wurde in einem in vivo Mausmodell von Jafri et al. untersucht (Jafri et al. 2008). Die Infektion einer Zelle mit Rotaviren erfordert eine Anheftung, die zum Teil durch die Expression von Integrinen, wie dem $\alpha_2\beta_1$ -Integrin, vermittelt wird. Cholangiozyten exprimieren das $\alpha_2\beta_1$ -Integrin. Deshalb stellten die Autoren die Hypothese auf, dass Cholangiozyten besonders anfällig für eine RRV Infektion sind, welche eine Gallengangsatresie verursachen. Das Einbringen von RRV erfolgte in der Neugeborenenperiode bei BALB/c Mäusen. Insgesamt 100 μg anti- α_2 -Integrin-Antikörper wurden neugeborenen Mäusen an dem ersten, dritten und fünften Lebensstag intraperitoneal injiziert. Diese Mäuse wurden am zweiten Tag mit RRV infiziert. Nach der Injektion therapeutischer Dosen des anti- α_2 -Integrin-Antikörpers bestand eine reduzierte Fähigkeit von RRV, sich an Cholangiozyten anzuheften. Zudem war eine niedrigere Cholangiozyten-Replikationsrate zu beobachten. Auch in diesem Mausmodell wurde bei keinen der neugeborenen Mäuse mit anti- α_2 -Integrin-Antikörpern von Blutungskomplikationen berichtet.

Jenne et al. (Jenne et al. 2011) gelang die Visualisierung der Thrombozytendynamik innerhalb der lebenden Maus mit Hilfe von konfokaler Spinning-Disk-Mikroskopie. Die in vivo Markierung von Thrombozyten erfolgte durch eine intravenöse Verabreichung von 1,6 μg monoklonalen Hamster-anti-Maus- α_2 -Integrin-Antikörpern, welche mit

Phycoerythrin konjugiert wurden. In dieser Arbeit konnte festgestellt werden, dass die anti- α_2 -Integrin-Antikörper Bindung an Thrombozyten keinerlei Auswirkungen auf die Funktion oder Anzahl der Thrombozyten hatte.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Ergebnisse der in vivo Studien an Mäusen zeigen, dass die Applikation von hochdosierten mABs gegen das $\alpha_2\beta_1$ -Integrin keine Thrombozytopenie oder Blutungskomplikationen hervorrufen. Jedoch wird in Zukunft eine Studie mit polyklonalen Antikörpern gegen das $\alpha_2\beta_1$ -Integrin im Mausmodell benötigt. Hier könnte ein Experiment mit einer $\alpha_2\beta_1$ -Integrin Knock-out-Maus durchgeführt werden, welche nach Immunisierung einen Isoantikörper gegen das $\alpha_2\beta_1$ -Integrin bildet. Im weiteren Verlauf würde die Knock-out-Maus mit einem Wild-Typ-Männchen gepaart werden. Von Interesse ist, ob die Nachkommen eine Thrombozytopenie oder Blutungskomplikationen aufweisen.

Lassen sich die Ergebnisse der in vivo Studien auch auf den menschlichen Organismus übertragen?

Erkenntnisse, die im Mausmodell gewonnen werden, sind nicht zwangsläufig auf den menschlichen Organismus übertragbar. Breuer et al. (Breuer et al. 2019) untersuchte die Wirkung des mAB Vatelizumab, der sich gegen die α_2 -Untereinheit des $\alpha_2\beta_1$ -Integrins richtet. Der funktionslose anti-Human- α_2 -Integrin-blockierende Antikörper sollte bei der Multiplen Sklerose angewandt werden, da die Integrin-vermittelte Kollagenbindung am Ort der Entzündung von zentraler Bedeutung für eine Reihe von nachgelagerten pro-inflammatorischen Ereignissen ist. Bei Breuer et al. wurde der Antikörper in Phase-II-Studien (NCT02222948/NCT02306811) bei Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose geprüft. Nach Randomisierung erhielten die Patienten ein Placebo oder eine von vier Vatelizumab-Dosierungen (400, 800, 1200 oder 1600 mg). Der Zeitpunkt der Einnahme war zu Studienbeginn sowie in der zweiten, vierten und achten Woche. Danach erhielten die Patienten in einer Verlängerungsstudie die Infusion alle vier Wochen. Die Studie wurde wegen mangelnder Wirksamkeit abgebrochen. Auch hier wurde von keinen Blutungskomplikationen berichtet. Interessanterweise führte die therapeutische in vivo Blockade von α_2 -Integrin zu einem vorübergehenden Anstieg der Zahl der CD4⁺-FoxP3⁺-regulatorischen T-Zellen (Treg). Die p38-MAPK (*Mitogen-aktivierte Proteinkinase*) wird durch die zytoplasmatische Domäne des α_2 -Integrins aktiviert. Möglicherweise wird durch dessen Hemmung die p38-MAPK-Signalübertragung inhibiert, welche maßgeblich an der Polarisierung von T-Zellen beteiligt ist.

Spielen anti-HPA-5b-Antikörper eine Rolle bei der passiven alloimmunen Thrombozytopenie?

Die passive Übertragung von Thrombozytenalloantikörpern durch die Transfusion von therapeutischem Plasma ist eine seltene Ursache für eine Thrombozytopenie bei dem Empfänger (Pavenski et al. 2008). In fast allen Fällen wird diese durch anti-HPA-1a-Antikörper verursacht, die aus Plasmaeinheiten von Blutspenderinnen mit einer Schwangerschaftsanamnese stammen (Solenthaler et al. 1999; Scott et al. 1988). Unseres Wissens nach wurde nur ein Fall von vorübergehender und schwerer Thrombozytopenie ($35 \times 10^9/l$) veröffentlicht, der durch anti-HPA-5b-Antikörper verursacht wurde (Warkentin et al. 1992). In Anbetracht von tausenden anti-HPA-5b-haltigen Plasmaeinheiten von Blutspenderinnen mit einer Schwangerschaftsvorgeschichte, die vor der Einführung der "male-only" Plasmapolitik jährlich weltweit transfundiert wurden (Wiersum-Osselton et al. 2011), könnte dieser Fallbericht eher einen Zufall beschreiben als eine Kausalität.

Welche Bedeutung haben andere Antikörper auf die α_2 -Integrin-Kette?

Bei FNAIT-Verdachtsfällen wurden sowohl anti-HPA-5a-Antikörper (Bettaieb et al. 1991) nachgewiesen, als auch die Antikörper gegen seltene Antigene, die sich ebenso auf der α_2 -Integrin-Kette befinden. Dazu zählen HPA-13b (Santoso et al. 1999), HPA-18b (Bertrand et al. 2009) und HPA-25b (Kroll et al. 2011). Darüber hinaus wurden anti-HPA-5b-Antikörper im Zusammenhang mit humoraler Graft-versus-Host-Reaktion bei einem Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation beschrieben (Bierling et al. 1994). Der betroffene Patient wies eine milde und klinisch asymptomatische Thrombozytopenie auf. Interessanterweise konnten die anti-HPA-5b-Antikörper auch noch drei Jahre nach der Stammzelltransplantation im Patientenserum nachgewiesen werden. Ein Rückfall trotz Antikörperpersistenz fand nicht statt. In wenigen Studien wurden anti-HPA-5b-Antikörper des Spenders bei einer Transfusion von Erythrozytenkonzentraten mit einer Posttransfusionellen Purpura (PTP) beim Empfänger in Verbindung gebracht (Christie et al. 1991; Lynce et al. 2012; Hawkins et al. 2019). Da es sich bei diesen seltenen Fallberichten nur um einzelne Beobachtungen handelt, kann keine Schlussfolgerung über die Verursachung einer Thrombozytopenie durch Antikörper gegen Alloantigene der α_2 -Integrin-Kette getroffen werden.

Welche Rolle spielt der anti-HPA-5b-Antikörper bei einem Refraktärzustand gegen Thrombozytentransfusionen?

In der Publikation von Berry et al. wurde sowohl in FNAIT-Verdachtsfällen als auch in PTP-Fällen und Fällen von Thrombozytenrefraktärität nach anti-HPA-5b-Antikörpern gesucht (Berry et al. 2000). In allen Fällen mit einem Refraktärzustand gegen Thrombozytenkonzentrate wurde eine zusätzliche Immunisierung gegen HLA der Klasse I untersucht. Unter den Fällen mit einem Refraktärzustand nach Thrombozytenkonzentraten wurde in einem Fall ein anti-HPA-5b-Antikörper detektiert. Ein Nachweis von anti-HLA-Klasse-I-Antikörpern bei den Fällen mit einem Refraktärzustand nach Thrombozytenkonzentraten wurde nur in den anti-HPA-15b-Antikörper-positiven Fällen erbracht. Unter den PTP-Fällen wurden keine anti-HPA-5b-Antikörper nachgewiesen. In einer Publikation von Bierling et al. (Bierling et al. 1989) wurde ebenso ein anti-HPA-5b-Antikörper in Verbindung mit einem Refraktärzustand gegen Thrombozytenkonzentrate beschrieben. Ein Patient erhielt Thrombozytenkonzentrate aufgrund seiner akuten Leukämie. Bei der Transfusion von Thrombozytenkonzentraten eines HPA-5b-positiven Spenders war kein Anstieg der Thrombozyten bei dem Empfänger zu beobachten. Auch hier wurde keine zusätzliche Immunisierung gegen HLA-Antigene der Klasse I nachgewiesen.

Bei einem Refraktärzustand gegen Thrombozytentransfusionen wird nach Antikörpern gesucht. Dabei werden häufig anti-HPA-5b-Antikörper detektiert, welche anschließend mit der Refraktärzustand gegen Thrombozytentransfusionen in Verbindung gebracht werden (Kiefel et al. 2001). Die Hauptursache für einen immunvermittelten Refraktärzustand gegenüber Thrombozytentransfusionen ist jedoch die Immunisierung gegen HLA-Antigene der Klasse I (Hod u. Schwartz 2008). Der Nachweis von anti-HPA-5b-Antikörpern bei Patienten, die eine Transfusion erhalten haben, wird in der Regel durch gleichzeitige anti-HLA-Klasse I-Antikörper begleitet (Kiefel et al. 2001; Hod u. Schwartz 2008). Daher bleibt die ursächliche Rolle von anti-HPA-5b-Antikörpern bei einem Refraktärzustand gegen Thrombozytentransfusionen unklar.

4.3 Einschränkungen

Einschränkungen unserer Analyse könnten durch eine unvollständige Identifizierung der Studien entstanden sein. Bei der Handsuche nach relevanten Quellen wurden lediglich fünf zusätzliche Literaturstellen gefunden. Dennoch erfolgte die elektronische Literatursuche nur in einer Datenbank (MEDLINE). Darunter waren zwei Artikel nicht zugänglich. Mögliche Verzerrung sind entstanden, da insgesamt zwei Publikationen nicht in englischer oder deutscher Sprache verfügbar waren. Zudem könnten einige

Publikationen, die in unbekannteren Fachzeitschriften oder in anderen Sprachen publiziert wurden, durch unsere Literatursuche nicht erfasst worden sein. Studien mit hoher Evidenz, wie beispielweise randomisiert kontrollierte Studien waren nicht zu finden. Dementsprechend ist aufgrund der eingeschlossenen Studien mit einem geringeren Evidenzgrad die Wahrscheinlichkeit für Informationsverzerrungen, Beobachtungsverzerrungen und Selektionsverzerrungen höher. Zudem publizierten einige Studien lückenhafte Daten. Die Kontaktaufnahme zu den Autoren bei Uneindeutigkeiten verblieb mit einer Ausnahme von de Vos et al. (de Vos et al. 2021) ohne Erfolg. Die Heterogenität der Studien variierte stark, Gründe hierfür waren Unterschiede in der untersuchten Grundgesamtheit, den Risikofaktoren, des Krankheitsverlaufs sowie der Kontrollgruppen. Anhand einer erhöhten Prävalenz (1,73-Fache) von anti-HPA-5b-Antikörpern bei FNAIT-Verdachtsfällen gegenüber unselektierten schwangeren Frauen kann eine Verzerrung durch den Beobachter oder durch die erhöhte Anzahl an mehrgebährenden Frauen nicht ausgeschlossen werden.

4.4 Schlussfolgerungen und Ausblick

Die europäischen bevölkerungsbasierten Screeningstudien über unselektierte schwangere Frauen wiesen zwar eine vorzugsweise gute methodische Qualität vor, doch die Endpunkte variierten. In zwei Publikationen (Ribera et al. 1994; Taaning et al. 1994) konnten die Informationen lediglich aus den Konferenzabstracts entnommen werden. Eine geringe Anzahl an europäischen Studien über FNAIT-Verdachtsfälle hatte eine gute methodische Qualität. Insbesondere hier waren etwaige Verzerrungen (Publikations-, Selektions- und Informationsverzerrungen) aufzufinden. Somit hatte in der Gesamtzahl aller Studien ein mittelmäßiger Anteil eine gute methodische Qualität. Daraus entsteht eine durchschnittliche Validität aller unserer eingeschlossenen Studien. Hieraus lässt sich die Qualität unserer systematischen Übersichtsarbeit bewerten, welche zufriedenstellend ist.

Abschließend ist festzuhalten, dass bei keiner der europäischen Studien über unselektierte schwangere Frauen mit anti-HPA-5b-Antikörpern von einer neonatalen Thrombozytopenie berichtet wurde. Nur eine schwache Evidenz aus einer japanischen Studie (Ohto et al. 2004) bestätigt, dass ein kleiner Anteil gesunder schwangerer Frauen mit anti-HPA-5b-Antikörpern ein Neugeborenes mit leichter Thrombozytopenie zur Welt bringt. Diese Studie sollte repliziert werden, da die Diskrepanz zu den europäischen Studien unklar bleibt. Aufgrund der bestehenden methodischen Mängel, die bereits im vorherigen Abschnitt erläutert wurden, sollte in Zukunft das Design und die Berichterstattung von Screeningstudien über den prädikativen Wert von anti-HPA-5b-

Antikörpern bei FNAIT erheblich verbessert werden. Bestenfalls sollte in künftigen Studien in der Kohorte ebenso eine gesunde Kontrollgruppe auf eine fetale und neonatale Thrombozytopenie sowie Blutungsereignisse untersucht werden (Winkelhorst et al. 2020).

Retrospektive Kohortenstudien von FNAIT-Verdachtsfällen haben eine marginale Erhöhung (1,73-Fache) der anti-HPA-5b-Antikörperprävalenz im Vergleich zu nicht selektionierten Schwangerschaften gezeigt. Falls sich diese geringfügige Erhöhung der Prävalenz bestätigt, ist dies bei einem kleinen Teil der Verdachtsfälle mit einem Vorhandensein einer moderaten fetalen oder neonatalen Thrombozytopenie verbunden.

Schlussendlich unterstützt die derzeitige experimentelle und epidemiologische Evidenz nicht die Hypothese, dass anti-HPA-5b-Antikörper eine schwere Thrombozytopenie auslösen. Um diese Hypothese endgültig zu beweisen oder zu verwerfen, ist eine große prospektive Screeningstudie erforderlich, die den natürlichen Verlauf ohne prä- oder postnatale Therapie von anti-HPA-5b-Antikörper-assoziierten Schwangerschaften beobachtet (de Vos et al. 2021).

Seltene schwere Blutungskomplikationen (z. B. ICH) könnten ein zufälliges Ergebnis darstellen oder durch andere anti-HPA-5b-Antikörper-assoziierte Mechanismen verursacht werden, die nicht mit einer Thrombozytopenie zusammenhängen. Die mögliche Pathogenese der ICH in Fällen mit mütterlichem anti-HPA-5b-Antikörpern bleibt unklar. Demzufolge ist eine Prophylaxe mit IVIG bei schwangeren Frauen mit anti-HPA-5b-Antikörpern ohne eine frühere Schwangerschaft, die von einer schweren Thrombozytopenie mit Blutungskomplikationen betroffen war, nicht zu empfehlen. Der Verzicht der IVIG würde zum einen potenzielle Nebenwirkungen bei der Schwangeren vermeiden und zum anderen finanzielle Ressourcen und Spendereinsätze sparen.

In den letzten zwei Jahrzehnten wurde das prospektive Screening von Schwangeren auf anti-HPA-1a-Antikörper-assoziierte FNAIT diskutiert (Kjeldsen-Kragh et al. 2007). Die Ergebnisse unserer systematischen Übersichtsarbeit zeigen, dass das prospektive Screening schwangerer Frauen auf anti-HPA-5b-Antikörper zusammen mit dem Screening auf anti-HPA-1a-Antikörper-assoziiertes FNAIT nicht unterstützt wird.

5 Zusammenfassung

Einleitung:

Die meisten Fälle von FNAIT werden durch den maternalen anti-HPA-1a-Antikörper verursacht, während die anti-HPA-5b-Antikörper die zweithäufigsten Antikörper

darstellen, die mit FNAIT-Verdachtsfällen in Verbindung gebracht werden. Angesichts der hohen beobachteten Prävalenz von anti-HPA-5b-Antikörpern bei schwangeren Frauen, die gesunde Neugeborene zur Welt bringen, könnte der Zusammenhang mit FNAIT zufällig sein. Innerhalb dieser systematischen Übersicht wurde der prädikative Wert des anti-HPA-5b-Antikörpernachweises bei schwangeren Frauen bewertet, um feststellen zu können, ob für den Fetus bzw. das Neugeborene ein Risiko für eine Thrombozytopenie und/oder eine Blutungskomplikation besteht.

Methoden:

Die Literaturrecherche über anti-HPA-5b-Antikörper-assoziierte FNAIT-Fälle wurde mithilfe der MEDLINE-Datenbank gemäß den PRISMA-Richtlinien durchgeführt. Zusätzlich wurden Daten aus einer Kohorte von 817 FNAIT-Verdachtsfällen einbezogen, welche in der Dissertation von Y. Doung aufgeführt sind. Teile dieser Daten wurden in dieser Dissertation analysiert.

Ergebnisse:

Die gepoolte Prävalenz von anti-HPA-5b-Antikörpern bei unselektierten schwangeren Frauen europäischer Abstammung betrug 1,92 % (n = 3147), verglichen mit 3,32 % (n = 5003) bei europäischen Frauen mit einer FNAIT-Verdachtsschwangerschaft. Unter den FNAIT-Verdachtsfällen bestand eine schwache Evidenz, dass wenige Schwangere mit anti-HPA-5b-Antikörpern ein Neugeborenes mit einer moderaten Thrombozytopenie gebären. ICH-Fälle, die bei Verdacht auf FNAIT mit mütterlichen anti-HPA-5b-Antikörpern in Verbindung gebracht wurden, wiesen meist eine normale oder eine mäßig erniedrigte neonatale Thrombozytenzahl auf. In der Kohorte von 817 FNAIT-Verdachtsfällen unterschied sich die neonatalen Thrombozytenzahlen der Fälle mit und ohne mütterliche anti-HPA-5b-Antikörper nicht.

Diskussion:

Die Prävalenz von mütterlichen anti-HPA-5b-Antikörpern unterschied sich nicht zwischen Neugeborenen mit einer intrakraniellen Blutung und gesunden Kontrollpersonen. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die derzeitige experimentelle und epidemiologische Evidenz nicht die Hypothese unterstützt, dass anti-HPA-5b-Antikörper eine schwere Thrombozytopenie oder Blutungskomplikationen beim Fetus oder Neugeborenen verursachen. Um definitive Aussagen treffen zu können, sollte in Zukunft eine große prospektive Screeningstudie zur Beobachtung des natürlichen Verlaufs (ohne prä- und postnatale Therapie) von HPA-5b-assoziierten Schwangerschaften erfolgen.

6 Summary

Introduction:

Most cases of FNAIT are caused by the maternal anti-HPA-1a antibody. Anti-HPA-5b antibodies are the second most common antibodies associated with suspected FNAIT cases. Given the high prevalence of anti-HPA-5b antibodies in pregnant women delivering healthy newborns, the association with FNAIT may be coincidental. The aim of this systematic review was to evaluate the predictive value of the anti-HPA-5b antibody detection in pregnant women and to determine whether the fetus or newborn is at risk for thrombocytopenia and/or bleeding complication.

Methods:

The review of the literature related to anti-HPA-5b antibody associated FNAIT cases using the MEDLINE database was conducted according to the PRISMA guidelines. In addition, data were included from a cohort of 817 suspected FNAIT cases that were part of Y. DOUNG's doctoral thesis. Parts of these data were analyzed in this dissertation.

Results:

The pooled prevalence of anti-HPA-5b antibodies among unselected pregnant European women was 1.92 % (n = 3147), compared with 3.32 % (n = 5003) among European women with a suspected FNAIT pregnancy. Among suspected FNAIT cases, there was a weak evidence that a small proportion of pregnant women with anti-HPA-5b antibodies deliver a newborn with moderate thrombocytopenia. ICH cases of suspected FNAIT cases that were associated with maternal anti-HPA-5b antibodies mostly had normal or moderately decreased neonatal platelet counts. In the cohort of 817 suspected FNAIT cases the neonatal platelet counts did not differ in cases with and without maternal anti-HPA-5b antibodies.

Discussion:

The prevalence of maternal anti-HPA-5b antibodies did not differ between neonates with intracranial hemorrhage and healthy controls. In conclusion, the current experimental and epidemiological evidence does not support the hypothesis that anti-HPA-5b antibodies cause severe thrombocytopenia or bleeding complications in the fetus or newborn. In the future, a large prospective screening study needs to be conducted which investigates the natural history (without pre- and postnatal therapy) of anti-HPA-5b antibody associated pregnancies.

7 Finanzielle Unterstützung

Es bestanden keine konkurrierenden finanziellen Interessen bei der Anfertigung der Dissertation.

8 Anmerkung

Teile dieser Dissertationsschrift wurden vorab in der Publikation von Alm et al. veröffentlicht (Alm et al. 2022).

9 Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABO	ABO-System der Blutgruppen
Abstract	Zusammenfassung
AK	Antikörper
AMSTAR	Assessment of multiple systematic reviews
Bias	Systematischer Fehler, Verzerrungen
Case Reports	Fallberichte
Case Series	Fallserien
CI	Koinfidenzintervall
GP	Glykoprotein
HDFN	Hämolytischen Erkrankung des Neugeborenen
HLA	Humanes Leukozytenantigen
HPA	Humanes Plättchenantigen/Thrombozytenantigen
FBS	Perkutane Nabelschnurpunktion
FcRn	Fetaler Fc-Rezeptor
FcγR	Phagozyten-IgG-Fc-Rezeptor
FMAIT	Feto-maternale Alloimmunthrombozytopenie
FNAIT	Fetale und neonatale Alloimmunthrombozytopenie
FNAITP	Fetal und neonatal alloimmune thrombocytopenia
ICH	Intrakranielle Blutung

IQR	Interquartilsabstand
ITP	Idiopathische thrombozytopenische Purpura
IUTD	Intrauteriner fetaler Tod
IUTP	Intrauterine Thrombozytentransfusion
IVIG	Intravenöses Immunglobulin G
mAB	Monoklonaler Antikörper
MACE	Modifizierter Antigen-Capture-ELISA-Test
MAIPA	Monoklonale Antikörper-spezifische Immobilisierung von Thrombozytenantigenen
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval-System Online
MCH	Haupthistokompatibilitätskomplex
MeSH	Medical Subject Headings
NA	Nicht angegeben
NAIT	Neonatale Alloimmunthrombozytopenie
NAITP	Neonatal alloimmune thrombocytopenia
NCBI	National Center for Biotechnology Information
NIN	Neonatale alloimmune Neutropenie
NLM	National Library of Medicine
PCR-RFLP	Restriction fragment length polymorphism-PCR
PCR-SSP	Sequenzspezifische Primer-Polymerase-Kettenreaktion
PICO	Patientenkollektiv/ Intervention (Risikofaktor)/ Kontrollgruppe/ Krankheitsverlauf
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PTP	Posttrasfusionspurpura
QUOROM-Statement	Quality of Reporting of Meta-analyses
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RhoGAM	Anti-RhD-Prophylaxe
RRV	Rhesus-Rotavirus
SASPA	Simultane Analyse spezifischer Thrombozyten-Antikörper
SD	Standardabweichung

SGA	Kleines Gestationsalter
SNP	Punktmutation
SSW	Schwangerschaftswoche
T _H -Zelle	T-Helferzelle
Treg	Regulatorische T-Zelle
Truncations	Trunkierungen

10 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Schematische Abbildung der strukturellen Domänen.....	3
Abbildung 2	Algorithmus eines allgemeinen Antikörperscreenings von Schwangerschaften und zukünftige blockierende Antikörper.....	21
Abbildung 3	Erarbeitung einer Fragestellung durch das PICO-Schema	31
Abbildung 4	PRISMA-Flussdiagramm	43
Abbildung 5	Neonatale Thrombozytenzahl bei FNAIT-Verdachtsfällen ohne und mit Nachweis von anti-HPA-1a-Antikörpern oder anti-HPA-5b-Antikörpern.....	62

11 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Tabellarische Auflistung aller HPAs	4
Tabelle 2	Tabellarische Auflistung der genetischen Grundlagen von den biallelischen humanen Plättchenantigenen.....	6
Tabelle 3	Tabellarische Übersicht der Auswahlkriterien.....	33
Tabelle 4	Suchstrategie der hier vorliegenden Analyse	36
Tabelle S 1	PICO-Frage 1: Studien zur Untersuchung der Prävalenz von anti-HPA-5b-Antikörpern in schwangeren Frauen oder Frauen mit einer Schwangerschaft in der Vorgeschichte.....	49
Tabelle S 2	PICO-Frage 2: Studien zur Untersuchung der Prävalenz von anti-HPA-5b-Antikörpern bei FNAIT-Verdachtsfällen	52
Tabelle S 3	Die Wahrscheinlichkeiten für HPA-5b-inkompatible Schwangerschaften, für das Vorhandensein von anti-HPA-5b-Antikörpern bei Schwangeren, einer schweren Thrombozytopenie und intrakraniellen Blutungen im Vergleich zu HPA-1a-inkompatiblen Schwangerschaften	55

12 Anhang

Anhang 1 Literaturverzeichnis der eingeschlossenen Studien (Literaturverzeichnis der ausgeschlossenen Studien ist als PDF-Datei verfügbar. Bei 1237 Literaturangaben wurde auf eine Listung in dieser Dissertation verzichtet)

Berry, J. E.; Murphy, C. M.; Smith, G. A.; Ranasinghe, E.; Finberg, R.; Walton, J. et al. (2000): Detection of Gov system antibodies by MAIPA reveals an immunogenicity similar to the HPA-5 alloantigens. In: *British Journal of Haematology* 110 (3), S. 735–742. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2000.02170.x.

Boehlen, Françoise; Bulla, Oana; Michel, Martine; Reber, Guido; Moerloose, Philippe de (2003): HPA-genotyping and antiplatelet antibodies in female blood donors. In: *The Hematology Journal* 4 (6), S. 441–444. DOI: 10.1038/sj.thj.6200338.

Castro, Vagner; Kroll, Hartmut; Origa, Andréa F.; Falconi, Mônica A.; Marques, Sílvia B. D.; Marba, Sérgio T. et al. (2007): A prospective study on the prevalence and risk factors for neonatal thrombocytopenia and platelet alloimmunization among 9332 unselected Brazilian newborns. In: *Transfusion* 47 (1), S. 59–66. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2007.01064.x.

Davoren, Anne; Curtis, Brian R.; Aster, Richard H.; McFarland, Jarice G. (2004): Human platelet antigen-specific alloantibodies implicated in 1162 cases of neonatal alloimmune thrombocytopenia. In: *Transfusion* 44 (8), S. 1220–1225. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2004.04026.x.

Ghevaert, Cedric; Campbell, Kate; Walton, Jill; Smith, Graham A.; Allen, Dave; Williamson, Lorna M. et al. (2007): Management and outcome of 200 cases of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. In: *Transfusion* 47 (5), S. 901–910. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2007.01208.x.

Husebekk, A.; El Ekiaby, M.; Gorgy, G.; Killie, M. K.; Uhlin-Hansen, C.; Salma, W. et al. (2012): Foetal/neonatal alloimmune thrombocytopenia in Egypt; human platelet antigen genotype frequencies and antibody detection and follow-up in pregnancies. In: *Transfusion and Apheresis Science* 47 (3), S. 277–282. DOI: 10.1016/j.transci.2012.04.001.

Jeremiah, Z. A.; Oburu, J. E.; Erhabor, O.; Buseri, F. I. (2011): Alloantibodies to glycoprotein Ia/IIa (anti-HPA-5a and -5b) and IIb/IIIa (anti-HPA1a, -3a and -4a) in Nigerian parous women. In: *British Journal of Biomedical Science* 68 (1), S. 34–37. DOI: 10.1080/09674845.2011.11732839.

Kroll, H.; Kiefel, V.; Mueller-Eckhardt, G.; Santoso, S.; Mueller-Eckhardt, C. (1990): 219 Zw(a) positive mothers of children with clinically suspected neonatal alloimmune thrombocytopenia. In: *Beiträge zur Infusionstherapie* 26, S. 397–400.

Mandelbaum, M.; Koren, D.; Eichelberger, B.; Auerbach, L.; Panzer, S. (2005): Frequencies of maternal platelet alloantibodies and autoantibodies in suspected fetal/neonatal alloimmune thrombocytopenia, with emphasis on human platelet antigen-15 alloimmunization. In: *Vox sanguinis* 89 (1), S. 39–43. DOI: 10.1111/j.1423-0410.2005.00662.x.

Moerloose, P. de; Boehlen, F.; Extermann, P.; Hohfeld, P. (1998): Neonatal thrombocytopenia: incidence and characterization of maternal antiplatelet antibodies by MAIPA assay. In: *British Journal of Haematology* 100 (4), S. 735–740. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1998.00628.x.

Mueller-Eckhardt, C.; Kiefel, V.; Grubert, A.; Kroll, H.; Weisheit, M.; Schmidt, S. et al. (1989): 348 cases of suspected neonatal alloimmune thrombocytopenia. In: *Lancet* 1 (8634), S. 363–366. DOI: 10.1016/s0140-6736(89)91733-9.

Ohto, H.; Miura, S.; Ariga, H.; Ishii, T.; Fujimori, K.; Morita, S. (2004): Review and Update of Platelet Alloantigen Systems. In: *Transfusion Medicine* 14 (6), S. 399–408. DOI: 10.1111/j.1365-3148.2004.00535.x.

Panzer, S.; Auerbach, L.; Cechova, E.; Fischer, G.; Holensteiner, A.; Kitl, E. M. et al. (1995): Maternal alloimmunization against fetal platelet antigens: a prospective study. In: *British Journal of Haematology* 90 (3), S. 655–660. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1995.tb05597.x.

Ribera, A.; Parra, R.; Gallardo, R.; Perez, P.; Rodriguez, J.; Pujol, M. (1994): Frequency of platelet antibodies against HPA-5b in Spanish pregnant women. (Abstract). In: *Vox sanguinis* 67 (Suppl. 2), S. 12.

Schnaidt, M.; Wernet, D. (2000): Platelet-specific antibodies in female blood donors after pregnancy. In: *Transfusion Medicine* 10 (1), S. 77–80. DOI: 10.1046/j.1365-3148.2000.00234.x.

Skouri, H.; Gandouz, R.; Kraiem, I.; Dridi, H.; Bibi, M.; Khairi, H. et al. (2009): Platelet-specific alloantigens and antibodies in Tunisian women after three or more pregnancies. In: *Transfusion Medicine* 19 (5), S. 269–273. DOI: 10.1111/j.1365-3148.2009.00940.x.

Taaning, E.; Petersen, S.; Reinholdt, J.; Bock, J.; Svejgaard, A. (1994): Neonatal immune thrombocytopenia due to allo-or autoantibodies: clinical and immunological analysis of 83 cases. In: *Platelets* 5 (1), S. 53–58. DOI: 10.3109/09537109409006041.

Twilfert, M.; Sümnick, A.; Bakchoul, T.; Greinacher, A.; Kiefel, V. (2014): Prevalence of platelet alloantibodies in female blood donors with previous pregnancies. In: *Transfus Med Hemother* 41(suppl 1), S. 29.

Uhrynowska, M.; Maslanka, K.; Zupanska, B. (1997): Neonatal thrombocytopenia: incidence, serological and clinical observations. In: *American Journal of Perinatology* 14 (7), S. 415–418. DOI: 10.1055/s-2007-994171.

Uhrynowska, M.; Niznikowska-Marks, M.; Zupańska, B. (2000): Neonatal and maternal thrombocytopenia: incidence and immune background. In: *European Journal of Haematology* 64 (1), S. 42–46. DOI: 10.1034/j.1600-0609.2000.09007.x.

Anhang 2 Detaillierte Begründungen für die Studienausschlüsse von FNAIT-Verdachtsfällen

Autoren	Jahr	Begründung	Anti-HPA-5b-AK-Prävalenz
Borzini u. Riva (Borzini u. Riva 1993)	1993	Es war unklar, ob es noch weitere Einschlusskriterien als die Thrombozytopenie bei Neugeborenen gab. Von 32 untersuchten Mutter-Kind-Paaren wurde bei acht Müttern im Serum anti-HPA-5b-Antikörper nachgewiesen.	25 %
Bussel et al. (Bussel et al. 1996)	1996	Es wurden Mütter mit einer früher betroffenen FNAIT-Schwangerschaft untersucht.	1,82 %
Bussel et al. (Bussel et al. 1997)	1997	Es wurden Mütter mit einer früher betroffenen FNAIT-Schwangerschaft untersucht. In zwei Fällen wurden Mütter eingeschlossen, bei denen die Schwester von einer früheren FNAIT-Schwangerschaft betroffen war.	3,85 %
Cook et al. (Cook et al. 2012)	2012	Es wurden Mütter mit einer früher betroffenen FNAIT-Schwangerschaft (Thrombozyten von $< 150 \times 10^9/l$ und Nachweis von Antikörpern) untersucht oder Mütter mit einer erwarteten FNAIT-Schwangerschaft.	15 %
Crighton et al. (Crighton et al. 2017)	2017	Es wurden Mütter mit einer erwarteten FNAIT-Schwangerschaft untersucht.	7,14 %

Dubruc et al. (Dubruc et al. 2016)	2016	Es wurden die Plazentas von Müttern mit einer betroffenen FNAIT-Schwangerschaft untersucht.	28,57 %
Hohlfeld et al. (Hohlfeld et al. 1994)	1994	Es wurden Mütter mit einem Fetus mit einer Thrombozytopenie ($< 150 \times 10^9/l$) untersucht. Die pränatale Diagnose wurde durch eine fetale Blutprobe gestellt. Zudem wurden Schwangerschaften bei Verdacht auf Infektionskrankheiten, bei zytogenetischen Analysen und hämatologische Störungen untersucht.	0,81 %
Kamphuis et al. (Kamphuis et al. 2017b)	2017	Es wurden Mütter mit einer früheren betroffenen Schwangerschaft oder mit einer erwarteten FNAIT-Schwangerschaft untersucht.	6,89 %
Knight et al. (Knight et al. 2011)	2011	Es wurden Mütter mit einer erwarteten FNAIT-Schwangerschaft untersucht. Mehrere Kohorten mit unterschiedlichen Einschlusskriterien wurden betrachtet: Antikörpernachweis, Thrombozytenzahl $< 150 \times 10^9/l$ oder eine hämorrhagische Komplikation.	7,28 %
Madani et al. (Madani et al. 2012)	2012	Es wurden Mütter mit einer betroffenen FNAIT-Schwangerschaft und mindestens einer früheren Schwangerschaft mit einem Kind mit einer Thrombozytopenie ($< 150 \times 10^9/l$) betrachtet.	11,54 %
Panzer et al. (Panzer et al. 2005)	2005	Es wurden Mütter mit einer früheren FNAIT-Verdachtsschwangerschaft untersucht. Nach Ausschluss aller nicht immunen Ursachen fand die postpartale Detektion nach anti-HPA-5b-Antikörpern statt.	23,53 %
Refsum et al. (Refsum et al. 2018)	2018	Es wurden Neugeborene mit einer ICH, die ab der 32. SSW geboren wurden, untersucht. Die Identifikation erfolgte durch ein schwedisches Neugeborenen-Qualitätsregister.	1,9 %
Rousseau et al. (Rousseau et al. 2004)	2004	Es wurden Mütter mit einer erwarteten FNAIT-Schwangerschaft untersucht. Eine fetale und mütterliche Inkompatibilität wurde nicht nachgewiesen.	34,44 %
Tiblad et al. (Tiblad et al. 2003)	2003	Es wurden Mütter mit einer früheren FNAIT-Verdachtsschwangerschaft mit einer Vorgeschichte von Thrombozytopenie, intrakraniellen Blutungen des Neugeborenen oder einer Totgeburt untersucht.	11,11 %

Vam den Akker et al. (van den Akker, E S A et al. 2007)	2007	Es wurden Mütter mit einer betroffenen FNAIT-Schwangerschaft oder einer früheren Schwangerschaft mit einem Kind mit einer Thrombozytopenie mit oder ohne eine ICH untersucht.	13,13 %
Van der Lugt et al. (Van Der Lugt, N Margreth et al. 2015)	2015	Es wurden Mütter mit einer betroffenen FNAIT-Schwangerschaft und mit einer früheren betroffenen Schwangerschaft untersucht.	13,64 %

Anhang 3 Auflistung der ausgeschlossenen anti-HPA-5b-AK-positiven Fälle in den relevanten europäischen Studien zur Berechnung der gepoolten Prävalenz

Autoren	Jahr	Ausgeschlossene anti-HPA-5b-AK-Fälle	(n)
Ohto et al. (Ohto et al. 2004)	2004	Fall mit einem zusätzlichen anti-HPA-4b-Antikörper	1
Kroll et al. (Kroll et al. 1990)	1990	Fall mit einem zusätzlichen anti-HPA-1a-Antikörper	1
Taaning et al. (Taaning et al. 1994)	1994	Fälle mit einem zusätzlichen anti-HPA-1a-Antikörper	2
Berry et al. (Berry et al. 2000)	2000	Fall mit einem zusätzlichen anti-HPA-15a-Antikörper	1
Mandelbaum et al. (Mandelbaum et al. 2005)	2005	Fälle mit einem zusätzlichen anti-HPA-1a-Antikörper	2
Ghevaert et al. (Ghevaert et al. 2007)	2007	Fälle mit einem zusätzlichen anti-HPA-1a-Antikörper oder anti-HPA-15a-Antikörper	4
Davoren et al. (Davoren et al. 2004)	2004	Fälle mit einem zusätzlichen anti-HPA-1a-Antikörper, anti-HPA-1b Antikörper oder anti-HPA-3a-Antikörper	28
Castro et al. (Castro et al. 2007)	2007	Es bestand eine HPA-5b-Inkompatibilität, aber keine anti-HPA-5b-Antikörper konnten nachgewiesen werden	7

Anhang 4 Beurteilung der methodischen Qualität der eingeschlossenen Studien

Autoren	Jahr	Studientyp	Rekrutierung	Vollständigkeit	Interessenkonflikt
Ribera et al. (Ribera et al. 1994)	1994	Konferenzabstract einer prospektiven Kohortenstudie	Unklar	Nein, da nur Konferenzabstract	NA
Panzer et al. (Panzer et al. 1995)	1995	Prospektive Kohortenstudie	Mutter-Kind-Paare aus mit einer unkomplizierten Schwangerschaftsanamnese	Ja	Teilweise finanziert durch das Stipendium 958 des <i>medizinisch-wissenschaftlichen Fonds</i> des Bürgermeisters der Stadt Wien
Schaidt u. Wernet (Schnaidt u. Wernet 2000)	2000	Prospektive Kohortenstudie	Blutspenderinnen mit einer Schwangerschaft in der Vergangenheit mit mehr als sechs Monaten nach der Entbindung	Ja	NA
Boehlen et al. (Boehlen et al. 2003)	2003	Prospektive Kohortenstudie	Gesunde Frauen (HPA-5aa), die regelmäßig Thrombozyten spenden mit einer Schwangerschaft oder einem fetalen Verlust in der Vergangenheit	Ja	NA
Twilfert et al. (Twilfert et al. 2014)	2014	Konferenzabstract einer prospektiven Kohortenstudie	Blutspenderinnen mit mindestens einer Schwangerschaft in der Vergangenheit	Nein, da nur Konferenzabstract	NA
Ohto et al. (Ohto et al. 2004)	2004	Prospektive Kohortenstudie	Schwangere Frauen im ersten Trimester in zwölf japanischen Kliniken	Ja	Finanziert durch einen Zuschuss (Nr. 06672298) des japanischen Ministeriums für Bildung, Wissenschaft und Kultur

Skouri et al. (Skouri et al. 2009)	2009	Prospektive Kohortenstudie	Frauen (HPA-aa) mit einer Vorgeschichte ≥ 3 Schwangerschaften in einem tunesischen Krankenhaus	Ja	Finanziert durch französische-tunesische Kooperations-stipendien
Jeremiah et al. (Jeremiah et al. 2011)	2011	Prospektive Kohortenstudie	Gesunde Frauen, die in einem nigerianischem Gesundheitseinrichtung angestellt sind mit einer Vorgeschichte von ≥ 2 Schwangerschaften > 1 Jahr nach der Entbindung	Nein, Abweichungen in den Ergebnissen	NA
Husebekk et al. (Husebekk et al. 2012)	2012	Prospektive Kohortenstudie	Unselektionierte schwangere Frauen und schwangere HPA-1bb Frauen	Ja	Finanziert durch die WHO Nahost und der nordnorwegischen Gesundheitsbehörde
Kroll et al. (Kroll et al. 1990)	1990	Retrospektive Beobachtungsstudie	Mutter (HPA-1a) -Kind-Paare mit Verdacht auf FNAIT	Nein, unklar, ob das Kind mit einer isolierten kutanen Hämorrhagie das Kind mit einem zusätzlichen anti-HPA-1a-Antikörper war	Mit Unterstützung der deutschen Forschungsgemeinschaft (Mu277/9-6)
Taaning et al. (Taaning et al. 1994)	1994	Retrospektive Beobachtungsstudie	Mutter-Kind-Paare mit Verdacht auf FNAIT	Nein, es wurde genannt, dass es Fälle mit Blutungen gab, aber die Autoren sind nicht darauf eingegangen, mit welchem Antikörper diese Blutungen assoziiert waren	Durch Zuschüsse der <i>Ville Heise</i> Stiftung und der <i>Queen Louise</i> Kinderkrankenhaus Forschungs-stiftung unterstützt

Uhrynowska et al. (Uhrynowska et al. 1997)	1997	Retrospektive Beobachtungsstudie	Mutter-Kind-Paare mit Verdacht auf FNAIT	Nein, es wurde genannt, dass es Fälle mit Blutungen gab, aber die Autoren sind nicht darauf eingegangen, mit welchem Antikörper diese Blutungen assoziiert waren	NA
Moerloose et al. (Moerloose et al. 1998)	1998	Retrospektive Beobachtungsstudie	Mutter-Kind-Paare mit Verdacht auf FNAIT	Ja	Teilweise durch einen Zuschuss der <i>Henri Dubois-Ferrière/Dinu Lipatti</i> Stiftung finanziert
Berry et al. (Berry et al. 2000)	2000	Retrospektive Beobachtungsstudie	Serumproben aus einer Archivbank von FNAIT-Fällen	Nein, unklar, wieso von den genannten 305 FNAIT-Fällen nur in 59 Fällen ein Antikörper nachzuweisen war. Daher wird die Vermutung aufgestellt, dass hier von Fällen mit Verdacht auf FNAIT-berichtet wurde.	NA
Uhrynowska et al. (Uhrynowska et al. 2000)	2000	Retrospektive Beobachtungsstudie	Mutter-Kind-Paare mit Verdacht auf FNAIT	Ja	NA

Mandelbaum et al. (Mandelbaum et al. 2005)	2005	Retrospektive Beobachtungsstudie	Mutter-Kind-Paare mit Verdacht auf FNAIT	Ja	NA
Ghevaert et al. (Ghevaert et al. 2007)	2007	Prospektive Beobachtungsstudie	Mutter-Kind-Paare mit Verdacht auf FNAIT	Nein, Uneindeutigkeiten in den Ergebnissen. Widersprüchliche Aussagen im Fließtext und der Tabelle. Informationen wurden aus dem Fließtext übernommen.	NA
De Vos et al. (de Vos et al. 2021)	2021	Retrospektive Beobachtungsstudie	Mutter-Kind-Paare mit Verdacht auf FNAIT	Ja	Finanziert durch Prozess- und Produktentwicklungs-Diagnosedienste, Sanquin (SQI/00034). Die Autoren haben keine Interessenskonflikte offen zu legen
Daten von Y.Duong (publiziert von Sachs (Sachs et al. 2020))	2022	Retrospektive Fall-Kontroll-Studie	Mutter-Kind-Paare mit Verdacht auf FNAIT	Ja	Nein
Davoren et al. (Davoren et al. 2004)	2004	Retrospektive Beobachtungsstudie	Mutter-Kind-Paare mit Verdacht auf FNAIT	Ja	NA

Castro et al. (Castro et al. 2007)	2007	Retrospektive Fall- Kontroll-Studie	Mutter (HPA-5aa) -Kind (mit einer Thrombozyten $< 100 \times 10^9/l$) -Paare mit Verdacht auf FNAIT	Nein, die aufgeführten Daten in Tabelle 3 sind nicht plausibel. Der korrekte Nenner für die Berechnung der Prävalenz von anti- HPA-5b-Antikörpern bei FNAIT- Verdachtsfällen bleibt unklar.	NA
--	------	--	--	---	----

Anhang 5 Beantwortung der AMSTAR-Checkliste (modifizierte Darstellung von Shea et al. in englischer Sprache (Shea et al. 2007))

1. Was an ‚a priori‘ design provided?

The research question and inclusion criteria should be established before the conduct of the review.

- Yes
- No
- Can't answer
- Not applicable

2. Was there duplicate study selection and data extraction?

There should be at least two independent data extractors and a consensus procedure for disagreements should be in place.

- Yes
- No
- Can't answer
- Not applicable

3. Was a comprehensive literature search performed?

At least two electronic sources should be searched. The report must include years and databases used (e.g. Central, EMBASE, and MEDLINE). Key words and/or MESH terms must be stated and where feasible the search strategy should be provided. All searches should be supplemented by consulting current contents, reviews, textbooks, specialized registers, or experts in the particular field of study, and by reviewing the references in the studies found.

- Yes
- No
- Can't answer
- Not applicable

4. Was the status of publication (i.e. grey literature) used as an inclusion criterion?

The authors should state that they searched for reports regardless of their publication type. The authors should state whether or not they excluded any reports (from the systematic review), based on their publication status, language etc.

- Yes
- No
- Can't answer
- Not applicable

5. Was a list of studies (included and excluded) provided?

A list of included and excluded studies should be provided.

- Yes
- No
- Can't answer
- Not applicable

6. Were the characteristics of the included studies provided?

In an aggregated form such as a table, data from the original studies should be provided on the participants, interventions and outcomes. The ranges of characteristics in all the studies analyzed e.g. age, race, sex, relevant socioeconomic data, disease status, duration, severity, or other diseases should be reported.

- Yes
- No

- Can't answer
- Not applicable

7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented?

'A priori' methods of assessment should be provided (e.g., for effectiveness studies if the author(s) chose to include only randomized, double-blind, placebo controlled studies, or allocation concealment as inclusion criteria); for other types of studies alternative items will be relevant.

- Yes
- No
- Can't answer
- Not applicable

8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions?

The results of the methodological rigor and scientific quality should be considered in the analysis and the conclusions of the review, and explicitly stated in formulating recommendations.

- Yes
- No
- Can't answer
- Not applicable

9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate?

For the pooled results, a test should be done to ensure the studies were combinable, to assess their homogeneity (i.e. Chisquared test for homogeneity, I²). If heterogeneity exists a random effects model should be used and/or the clinical appropriateness of combining should be taken into consideration (i.e. is it sensible to combine?).

- Yes
- No
- Can't answer
- Not applicable

10. Was the likelihood of publication bias assessed?

An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test).

- Yes
- No
- Can't answer
- Not applicable

11. Was the conflict of interest stated?

Potential sources of support should be clearly acknowledged in both the systematic review and the included studies.

- Yes
- No
- Can't answer
- Not applicable

13 Publikationsverzeichnis

Alm, J.; Duong, Y.; Wienzek-Lischka, S.; Cooper, N.; Santoso, S.; Sachs, U. J.; Kiefel, V.; Bein, G., Anti-human platelet antigen-5b antibodies and fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia; incidental association or cause and effect?, British Journal of Haematology, 2022 ; 198: 14–23

14 Kongressbeiträge

09/2022: Präsentation "Anti-HPA-5b antibodies and fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: coincidental association or cause and effect?"; 55. Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie e.V. (DGTI) , Mannheim

15 Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort/Datum

Unterschrift

16 Danksagung

Die Erstellung dieser Dissertation wäre ohne die Hilfe und Unterstützung zahlreicher Personen nicht möglich gewesen.

Zuallererst möchte ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Gregor Bein, für die Zuweisung dieses interessanten Themas, Ihrer Expertise bei der Konzeption dieser Arbeit sowie der fachlichen Betreuung und der detaillierten Überarbeitung dieses Manuskripts danken. Sie haben mich in allen Phasen der Dissertation unterstützt und hatten immer ein offenes Ohr für meine Anliegen. Vielen Dank!

Dank gebührt auch Frau Dr. Sandra Wienzek-Lischka, Herr Dr. Sentot Santoso, Frau Dr. Nina Cooper, Herr Prof. Dr. Ulrich Sachs und Herr Prof. Dr. Volker Kiefel für Ihre fachliche Unterstützung insbesondere im Rahmen in der Veröffentlichung von Teilen dieser Dissertation. Ebenso gedankt sei Frau Yalin Doung für den Zugang zu Ihrer Sammlung zu den klinischen Daten von 817 FNAIT-Verdachtsschwangerschaften.

Insbesondere danke ich meine Eltern, Stefan Alm und Uta Alm, für ihre liebevolle, uneingeschränkte Unterstützung in allen Lebenslagen.

Sehr unterstützt haben mich auch Roland Münch und Helga Münch, welche mich stets motivierten und mir eine große Hilfe waren.

Schlussendlich möchte ich meinem Freund Luca Münch von ganzem Herzen für seine bedingungslose Unterstützung danken. Du hast mich stets positiv beeinflusst und an mich geglaubt, danke!

17 Literaturverzeichnis

- Adorno-Cruz V, Liu H (2019) Regulation and functions of integrin $\alpha 2$ in cell adhesion and disease. *Genes & diseases* 6: 16–24.
- Ahlen MT, Husebekk A, Killie IL, Skogen B, Stuge TB (2016) T cell responses to human platelet antigen-1a involve a unique form of indirect allorecognition. *JCI insight* 1: e86558.
- Ahlen MT, Husebekk A, Killie MK, Kjeldsen-Kragh J, Olsson ML, Skogen B (2012) The development of severe neonatal alloimmune thrombocytopenia due to anti-HPA-1a antibodies is correlated to maternal ABO genotypes. *Clinical & developmental immunology* 2012: 156867.
- Ahlen MT, Husebekk A, Killie MK, Skogen B, Stuge TB (2009) T-cell responses associated with neonatal alloimmune thrombocytopenia: isolation of HPA-1a-specific, HLA-DRB3*0101-restricted CD4+ T cells. *Blood* 113: 3838–3844.
- Alcorta I, Pereira A, Ordinas A (1996) Clinical and laboratory factors associated with platelet transfusion refractoriness: a case-control study. *British Journal of Haematology* 93: 220–224.
- Alm J, Duong Y, Wienzek-Lischka S, Cooper N, Santoso S, Sachs UJ, Kiefel V, Bein G (2022) Anti-human platelet antigen-5b antibodies and fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia; incidental association or cause and effect? *British Journal of Haematology* 198: 14–23.
- AMBOSS GmbH. Kapitel: Studientypen der medizinischen Forschung: Sektion: Bias. Letztes Update: 18. August 2022.
<https://next.amboss.com/de/article/1j02zf?q=rct#Z1e0580d334bc09a6165af18f833e9a28> (18. August 2022).
- Anani Sarab G, Moss M, Barker RN, Urbaniak SJ (2009) Naturally processed peptides spanning the HPA-1a polymorphism are efficiently generated and displayed from platelet glycoprotein by HLA-DRB3*0101-positive antigen-presenting cells. *Blood* 114: 1954–1957.
- Arinsburg SA, Shaz BH, Westhoff C, Cushing MM (2012) Determination of human platelet antigen typing by molecular methods: Importance in diagnosis and early treatment of neonatal alloimmune thrombocytopenia. *American journal of hematology* 87: 525–528.
- Baumann N (2016) How to use the medical subject headings (MeSH). *International journal of clinical practice* 70: 171–174.
- Ben Mkaddem S, Benhamou M, Monteiro RC (2019) Understanding Fc Receptor Involvement in Inflammatory Diseases: From Mechanisms to New Therapeutic Tools. *Frontiers in immunology* 10: 811.
- Berry JE, Murphy CM, Smith GA, Ranasinghe E, Finberg R, Walton J, Brown J, Navarrete C, Metcalfe P, Ouwehand WH (2000) Detection of Gov system antibodies by MAIPA reveals an immunogenicity similar to the HPA-5 alloantigens. *British Journal of Haematology* 110: 735–742.
- Bertrand G, Jallu V, Saillant D, Kervran D, Martageix C, Kaplan C (2009) The new platelet alloantigen Cab a: a single point mutation Gln 716 His on the alpha 2 integrin. *Transfusion* 49: 2076–2083.
- Bettaieb A, Fromont P, Rodet M, Godeau B, Duedari N, Bierling P (1991) Brb, a platelet alloantigen involved in neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Vox sanguinis* 60: 230–234.
- Bierling P, Fromont P, Bettaieb A, Duedari N (1989) Anti-Bra antibodies in the French population. *British Journal of Haematology* 73: 428–429.

- Bierling P, Pignon JM, Kuentz M, Mitjavila MT, Fromont P, Barbu V, Goossens M, Duedari N, Vainchenker W, Vernant JP (1994) Thrombocytopenia after bone marrow transplantation caused by a recipient origin Br(a) allo-antibody: presence of mixed chimerism 3 years after the graft without hematologic relapse. *Blood* 83: 274–279.
- Bizzaro N, Dianese G (1988) Neonatal alloimmune amegakaryocytosis. Case report. *Vox sanguinis* 54: 112–114.
- Boehlen F, Bulla O, Michel M, Reber G, Moerloose P de (2003) HPA-genotyping and antiplatelet antibodies in female blood donors. *The Hematology Journal* 4: 441–444.
- Bonacossa IA, Jocelyn LJ (1996) Alloimmune thrombocytopenia of the newborn: neurodevelopmental sequelae. *American Journal of Perinatology* 13: 211–215.
- Bordin JO, Kelton JG, Warner MN, Smith JW, Denomme GA, Warkentin TE, McGrath K, Minchinton R, Hayward CP (1997) Maternal immunization to Gov system alloantigens on human platelets. *Transfusion* 37: 823–828.
- Borzini P, Riva M (1993) Neonatal alloimmune thrombocytopenia in Italy. A survey. *Vox sanguinis* 65: 163–164.
- Bouvard D, Brakebusch C, Gustafsson E, Aszódi A, Bengtsson T, Berna A, Fässler R (2001) Functional consequences of integrin gene mutations in mice. *Circulation research* 89: 211–223.
- Bowman JM (1977) The Prevention of Rh-Immunization. *Canadian Family Physician* 23: 60–68.
- Breuer J, Schneider-Hohendorf T, Ostkamp P, Herich S, Rakhade S, Antonijevic I, Klotz L, Wiendl H, Schwab N (2019) VLA-2 blockade in vivo by vatelizumab induces CD4+FoxP3+ regulatory T cells. *International Immunology* 31: 407–412.
- Brinc D, Lazarus AH (2009) Mechanisms of anti-D action in the prevention of hemolytic disease of the fetus and newborn. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*: 185–191.
- Bussel JB, Berkowitz RL, Hung C, Kolb EA, Wissert M, Primiani A, Tsaur FW, Macfarland JG (2010) Intracranial hemorrhage in alloimmune thrombocytopenia: stratified management to prevent recurrence in the subsequent affected fetus. *American journal of obstetrics and gynecology* 203: 135.e1-14.
- Bussel JB, Berkowitz RL, Lynch L, Lesser ML, Paidas MJ, Huang CL, McFarland JG (1996) Antenatal management of alloimmune thrombocytopenia with intravenous gamma-globulin: a randomized trial of the addition of low-dose steroid to intravenous gamma-globulin. *American journal of obstetrics and gynecology* 174: 1414–1423.
- Bussel JB, Vander Haar EL, Berkowitz RL (2021) New developments in fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *American journal of obstetrics and gynecology* 225: 120–127.
- Bussel JB, Zabusky MR, Berkowitz RL, McFarland JG (1997) Fetal alloimmune thrombocytopenia. *The New England journal of medicine* 337: 22–26.
- Campbell K, Rishi K, Howkins G, Gilby D, Mushens R, Ghevaert C, Metcalfe P, Ouweland WH, Lucas G (2007) A modified rapid monoclonal antibody-specific immobilization of platelet antigen assay for the detection of human platelet antigen (HPA) antibodies: a multicentre evaluation. *Vox sanguinis* 93: 289–297.
- Campbell-Lee SA, DeSantis-Parsons D, Shirey RS, Kickler TS (2003) Neonatal alloimmune thrombocytopenia due to anti-HPA-5b (Bra). *Immunohematology* 19: 127–131.
- Castleman JS, Moise KJ, Kilby MD (2021) Medical therapy to attenuate fetal anaemia in severe maternal red cell alloimmunisation. *British Journal of Haematology* 192: 425–432.

- Castro V, Kroll H, Origa AF, Falconi MA, Marques SBD, Marba ST, Passini R, JR, Annichino-Bizzacchi JM, Costa FF, Santoso S, Arruda VR (2007) A prospective study on the prevalence and risk factors for neonatal thrombocytopenia and platelet alloimmunization among 9332 unselected Brazilian newborns. *Transfusion* 47: 59–66.
- Cendal IM, Krolak-Olejnik B (2021) Relationship between ABO blood groups and selected pregnancy conditions and neonatal diseases. *Ginekologia polska* 92: 818–821.
- Chakravorty S, Roberts I (2012) How I manage neonatal thrombocytopenia. *British Journal of Haematology* 156: 155–162.
- Chen J, Diacovo TG, Grenache DG, Santoro SA, Zutter MM (2002) The $\alpha 2$ integrin subunit-deficient mouse. *The American Journal of Pathology* 161: 337–344.
- Chen P, Li C, Lang S, Zhu G, Reheman A, Spring CM, Freedman J, Ni H (2010) Animal model of fetal and neonatal immune thrombocytopenia: role of neonatal Fc receptor in the pathogenesis and therapy. *Blood* 116: 3660–3668.
- Choo SY (2007) The HLA system: genetics, immunology, clinical testing, and clinical implications. *Yonsei medical journal* 48: 11–23.
- Christie DJ, Pulkrabek S, Putnam JL, Slatkoff ML, Pischel KD (1991) Posttransfusion purpura due to an alloantibody reactive with glycoprotein Ia/IIa (anti-HPA-5b). *Blood* 77: 2785–2789.
- Coenen M, Schuetz GM, Dewey M (2013) Bewertung der methodischen Qualität von systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen: AMSTAR (A Measurement Tool for the Assessment of Multiple Systematic Reviews). *RoFo Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin* 184: 937–940.
- Collins M. The New PubMed is Here. Letztes Update: 27. Juni 2022. https://www.nlm.nih.gov/pubs/techbull/nd19/nd19_pubmed_new.html?utm_medium=email&utm_source=govdelivery (13. Juli 2022).
- Cook TJ, Qiu CC, Dickinson JE (2012) A review of the contemporary management of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia in an Australian tertiary obstetric hospital. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology* 52: 321–326.
- Cooling LL, Zhang D, Koerner TA (2001) Human platelets express gangliosides with LKE activity and ABH blood group activity. *Transfusion* 41: 504–516.
- Crighton GL, Scarborough R, McQuilten ZK, Phillips LE, Savoia HF, Williams B, Holdsworth R, Henry A, Wood EM, Cole SA (2017) Contemporary management of neonatal alloimmune thrombocytopenia: good outcomes in the intravenous immunoglobulin era: results from the Australian neonatal alloimmune thrombocytopenia registry. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians* 30: 2488–2494.
- Crowther C, Middleton P (2000) Anti-D administration after childbirth for preventing Rhesus alloimmunisation. *Cochrane Database Syst Rev*: CD000021.
- Curtis BR (2015) Recent progress in understanding the pathogenesis of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *British Journal of Haematology* 171: 671–682.
- Curtis BR, Ali S, Glazier AM, Ebert DD, Aitman TJ, Aster RH (2002) Isoimmunization against CD36 (glycoprotein IV): description of four cases of neonatal isoimmune thrombocytopenia and brief review of the literature. *Transfusion* 42: 1173–1179.
- Curtis BR, Aster RH (1996) Incidence of the Nak(a)-negative platelet phenotype in African Americans is similar to that of Asians. *Transfusion* 36: 331–334.

- Curtis BR, Edwards JT, Hessner MJ, Klein JP, Aster RH (2000) Blood group A and B antigens are strongly expressed on platelets of some individuals. *Blood* 96: 1574–1581.
- Curtis BR, Fick A, Lochowicz AJ, McFarland JG, Ball RH, Peterson J, Aster RH (2008) Neonatal alloimmune thrombocytopenia associated with maternal-fetal incompatibility for blood group B. *Transfusion* 48: 358–364.
- Curtis BR, McFarland JG (2014) Human platelet antigens - 2013. *Vox sanguinis* 106: 93–102.
- Curtis u. McFarland (2008) Platelet immunology and alloimmunization: in TL Simon, WH Dzik, E Snyder, CP Stowell, RG Strauss. *Rossi's Principles of Transfusion Medicine*: 203–217.
- Davoren A, Curtis BR, Aster RH, McFarland JG (2004) Human platelet antigen-specific alloantibodies implicated in 1162 cases of neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Transfusion* 44: 1220–1225.
- Davoren A, McParland P, Barnes CA, Murphy WG (2002) Neonatal alloimmune thrombocytopenia in the Irish population: a discrepancy between observed and expected cases. *Journal of clinical pathology* 55: 289–292.
- de Vos T, Lopriore E, Oepkes D, Haas M de, Winkelhorst D (2020) Epidemiology and management of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Transfusion and apheresis science official journal of the World Apheresis Association official journal of the European Society for Haemapheresis* 59: 102704.
- de Vos T, Porcelijn L, Hofstede-van Egmond S, Pajkrt E, Oepkes D, Lopriore E, van der Schoot CE, Winkelhorst D, Haas M de (2021) Clinical characteristics of human platelet antigen (HPA)-1a and HPA-5b alloimmunised pregnancies and the association between platelet HPA-5b antibodies and symptomatic fetal neonatal alloimmune thrombocytopenia. *British Journal of Haematology*.
- del Rosario ML, Fox ER, Kickler TS, Kao KJ (1998) Neonatal alloimmune thrombocytopenia associated with maternal anti-HLA antibody: a case report. *Journal of pediatric hematology/oncology* 20: 252–256.
- Delbos F, Bertrand G, Croisille L, Ansart-Pirenne H, Bierling P, Kaplan C (2016) Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: predictive factors of intracranial hemorrhage. *Transfusion* 56: 59-66; quiz 58.
- D'Mello RJ, Hsu C-D, Chaiworapongsa P, Chaiworapongsa T (2021) Update on the Use of Intravenous Immunoglobulin in Pregnancy. *NeoReviews* 22: e7-e24.
- Dreyfus M, Kaplan C, Verdy E, Schlegel N, Durand-Zaleski I, Tchernia G (1997) Frequency of immune thrombocytopenia in newborns: a prospective study. *Immune Thrombocytopenia Working Group. Blood* 89: 4402–4406.
- Dubruc E, Lebreton F, Giannoli C, Rabilloud M, Huissoud C, Devouassoux-Shisheboran M, Allias F (2016) Placental histological lesions in fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: A retrospective cohort study of 21 cases. *Placenta* 48: 104–109.
- Dudenredaktion (o.J.) Suchwort: Thrombozyt. *Duden.de* o.J.
- Dunstan RA (1985) Use of fluorescence flow cytometry to study the binding of various ligands to platelets. *The journal of histochemistry and cytochemistry official journal of the Histochemistry Society* 33: 1176–1179.
- El Azreq M-A, Boisvert M, Cesaro A, Pagé N, Loubaki L, Allaeyes I, Chakir J, Poubelle PE, Tessier PA, Aoudjit F (2013) $\alpha 2\beta 1$ integrin regulates Th17 cell activity and its neutralization decreases the severity of collagen-induced arthritis. *Journal of Immunology* 191: 5941–5950.

- Elewaut C, Meire F, van Coster R, van Egmond J (1991) Optic atrophy as a complication of neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Bulletin de la Societe belge d'ophtalmologie* 241: 85–88.
- Ernstsen SL, Ahlen MT, Johansen T, Bertelsen EL, Kjeldsen-Kragh J, Tiller H (2022) Antenatal intravenous immunoglobulins in pregnancies at risk of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: comparison of neonatal outcome in treated and nontreated pregnancies. *American journal of obstetrics and gynecology* 227: 506.e1-506.e12.
- Fougerolles AR de, Sprague AG, Nickerson-Nutter CL, Chi-Rosso G, Rennert PD, Gardner H, Gotwals PJ, Lobb RR, Koteliansky VE (2000) Regulation of inflammation by collagen-binding integrins $\alpha 1\beta 1$ and $\alpha 2\beta 1$ in models of hypersensitivity and arthritis. *Journal of Clinical Investigation* 105: 721–729.
- Franco AT, Corken A, Ware J (2015) Platelets at the interface of thrombosis, inflammation, and cancer. *Blood* 126: 582–588.
- Friedman JM, Aster RH (1985) Neonatal alloimmune thrombocytopenic purpura and congenital porencephaly in two siblings associated with a "new" maternal antiplatelet antibody. *Blood* 65: 1412–1415.
- Fuchs TA, Bhandari AA, Wagner DD (2011) Histones induce rapid and profound thrombocytopenia in mice. *Blood* 118: 3708–3714.
- Gagliani N, Magnani CF, Huber S, Gianolini ME, Pala M, Licona-Limon P, Guo B, Herbert DR, Bulfone A, Trentini F, Di Serio C, Bacchetta R, Andreani M, Brockmann L, Gregori S, Flavell RA, Roncarolo M-G (2013) Coexpression of CD49b and LAG-3 identifies human and mouse T regulatory type 1 cells. *Nature Medicine* 19: 739–746.
- Ghevaert C, Campbell K, Walton J, Smith GA, Allen D, Williamson LM, Ouwehand WH, Ranasinghe E (2007) Management and outcome of 200 cases of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. *Transfusion* 47: 901–910.
- Gibson BES, Todd A, Roberts I, Pamphilon D, Rodeck C, Bolton-Maggs P, Burbin G, Duguid J, Boulton F, Cohen H, Smith N, McClelland DBL, Rowley M, Turner G (2004) Transfusion guidelines for neonates and older children. *British journal of haematology* 124: 433–453.
- Greenwalt DE, Lipsky RH, Ockenhouse CF, Ikeda H, Tandon NN, Jamieson GA (1992) Membrane glycoprotein CD36: a review of its roles in adherence, signal transduction, and transfusion medicine. *Blood* 80: 1105–1115.
- Grimes DA, Schulz KF (2002) Bias and causal associations in observational research. *Lancet* 359: 248–252.
- Gruel Y, Boizard B, Daffos F, Forestier F, Caen J, Wautier JL (1986) Determination of platelet antigens and glycoproteins in the human fetus. *Blood* 68: 488–492.
- Hawkins J, Aster RH, Curtis BR (2019) Post-transfusion purpura: current perspectives. *Journal of Blood Medicine* Volume 10: 405–415.
- Hemler ME (1990) VLA proteins in the integrin family: structures, functions, and their role on leukocytes. *Annual review of immunology* 8: 365–400.
- Hemler ME, Jacobson JG, Brenner MB, Mann D, Strominger JL (1985) VLA-1: a T cell surface antigen which defines a novel late stage of human T cell activation. *European journal of immunology* 15: 502–508.
- Herrero RJM, Chitrit Y, Caubel P, Lusina D (2003) Feto-maternal alloimmune thrombocytopenia due to HPA-5b incompatibility: a case report. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 110: 240–241.
- Hod E, Schwartz J (2008) Platelet transfusion refractoriness. *British Journal of Haematology* 142: 348–360.

- Hohlfeld P, Forestier F, Kaplan C, Tissot JD, Daffos F (1994) Fetal thrombocytopenia: a retrospective survey of 5,194 fetal blood samplings. *Blood* 84: 1851–1856.
- Holtkötter O, Nieswandt B, Smyth N, Müller W, Hafner M, Schulte V, Krieg T, Eckes B (2002) Integrin $\alpha 2$ -deficient mice develop normally, are fertile, but display partially defective platelet interaction with collagen. *Journal of Biological Chemistry* 277: 10789–10794.
- Hurd C, Lucas G (2004) Human platelet antigen genotyping by PCR-SSP in neonatal/fetal alloimmune thrombocytopenia. *Methods in molecular medicine* 91: 71–78.
- Husebekk A, El Ekiaby M, Gorgy G, Killie MK, Uhlin-Hansen C, Salma W, Navarrete C, El Afandi M, Skogen B, Ahlen MT (2012) Foetal/neonatal alloimmune thrombocytopenia in Egypt; human platelet antigen genotype frequencies and antibody detection and follow-up in pregnancies. *Transfusion and Apheresis Science* 47: 277–282.
- Ikeda H, Mitani T, Ohnuma M, Haga H, Ohtzuka S, Kato T, Nakase T, Sekiguchi S (1989) A new platelet-specific antigen, Naka, involved in the refractoriness of HLA-matched platelet transfusion. *Vox sanguinis* 57: 213–217.
- Jafri M, Donnelly B, Allen S, Bondoc A, McNeal M, Rennert PD, Weinreb PH, Ward R, Tiao G (2008) Cholangiocyte expression of $\alpha 2 \beta 1$ -integrin confers susceptibility to rotavirus-induced experimental biliary atresia. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 295: G16-G26.
- Jain S, Harris J, Ware J (2010) Platelets: linking hemostasis and cancer. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 30: 2362–2367.
- Jenne CN, Wong CHY, Petri B, Kubes P (2011) The Use of Spinning-Disk Confocal Microscopy for the Intravital Analysis of Platelet Dynamics in Response to Systemic and Local Inflammation. *PloS one* 6: e25109.
- Jeremiah ZA, Oburu JE, Erhabor O, Buseri FI (2011) Alloantibodies to glycoprotein Ia/IIa (anti-HPA-5a and -5b) and IIb/IIIa (anti-HPA1a, -3a and -4a) in Nigerian parous women. *British Journal of Biomedical Science* 68: 34–37.
- Jocelyn LJ, Casiro OG (1992) Neurodevelopmental outcome of term infants with intraventricular hemorrhage. *American journal of diseases of children* (1960) 146: 194–197.
- Kalb R, Santoso S, Unkelbach K, Kiefel V, Mueller-Eckhardt C (1994) Localization of the Br polymorphism on a 144 bp exon of the GPIa gene and its application in platelet DNA typing. *Thrombosis and haemostasis* 71: 651–654.
- Kamphuis MM, Oepkes D (2011) Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: prenatal interventions. *Prenatal diagnosis* 31: 712–719.
- Kamphuis MM, Paridaans N, Porcelijn L, Haas M de, van der Schoot CE, Brand A, Bonsel GJ, Oepkes D (2010) Screening in pregnancy for fetal or neonatal alloimmune thrombocytopenia: systematic review. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 117: 1335–1343.
- Kamphuis MM, Paridaans NP, Porcelijn L, Lopriore E, Oepkes D (2014) Incidence and consequences of neonatal alloimmune thrombocytopenia: a systematic review. *Pediatrics* 133: 715–721.
- Kamphuis MM, Tiller H, van den Akker ES, Westgren M, Tiblad E, Oepkes D (2017a) Fetal and Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia: Management and Outcome of a Large International Retrospective Cohort. *Fetal diagnosis and therapy* 41: 251–257.
- Kamphuis MM, Tiller H, van den Akker, E S, Westgren M, Tiblad E, Oepkes D (2017b) Fetal and Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia: Management and Outcome of

- a Large International Retrospective Cohort. *Fetal diagnosis and therapy* 41: 251–257.
- Kao KJ, Scornik JC, McQueen CF (1990) Evaluation of individual specificities of class I HLA on platelets by a newly developed monoclonal antibody. *Human immunology* 27: 285–297.
- Kaplan C, Morel-Kopp MC, Kroll H, Kiefel V, Schlegel N, Chesnel N, Mueller-Eckhardt C (1991) HPA-5b (Br(a)) neonatal alloimmune thrombocytopenia: clinical and immunological analysis of 39 cases. *British Journal of Haematology* 78: 425–429.
- Kapur R, Kustiawan I, Vestrheim A, Koeleman CAM, Visser R, Einarsdottir HK, Porcelijn L, Jackson D, Kumpel B, Deelder AM, Blank D, Skogen B, Killie MK, Michaelsen TE, Haas M de, Rispens T, van der Schoot, C Ellen, Wuhler M, Vidarsson G (2014) A prominent lack of IgG1-Fc fucosylation of platelet alloantibodies in pregnancy. *Blood* 123: 471–480.
- Kapur R, Zufferey A, Boilard E, Semple JW (2015) Nouvelle cuisine: platelets served with inflammation. *Journal of immunology (Baltimore, Md. 1950)* 194: 5579–5587.
- Kawaguchi K, Matsubara K, Takafuta T, Shinzato I, Tanaka Y, Iwata A, Nigami H, Takeuchi Y, Fukaya T (2014) Factors predictive of neonatal thrombocytopenia in pregnant women with immune thrombocytopenia. *International journal of hematology* 99: 570–576.
- Kehrel B, Balleisen L, Kokott R, Mesters R, Stenzinger W, Clemetson KJ, van de Loo J (1988) Deficiency of intact thrombospondin and membrane glycoprotein Ia in platelets with defective collagen-induced aggregation and spontaneous loss of disorder. *Blood* 71: 1074–1078.
- Kelton JG, Smith JW, Horsewood P, Humbert JR, Hayward CP, Warkentin TE (1990) Gova/b alloantigen system on human platelets. *Blood* 75: 2172–2176.
- Kiefel V (2011) *Transfusionsmedizin und Immunhämatologie: Grundlagen - Therapie - Methodik*. Springer, Dordrecht.
- Kiefel V, Bassler D, Kroll H, Paes B, Giers G, Ditomasso J, Alber H, Berns M, Wiebe B, Quenzel E-M, Hoch J, Greinacher A (2006) Antigen-positive platelet transfusion in neonatal alloimmune thrombocytopenia (NAIT). *Blood* 107: 3761–3763.
- Kiefel V, König C, Kroll H, Santoso S (2001) Platelet alloantibodies in transfused patients. *Transfusion* 41: 766–770.
- Kiefel V, Santoso S, Glöckner WM, Katzmann B, Mayr WR, Mueller-Eckhardt C (1989a) Posttransfusion purpura associated with an anti-Bak. *Vox sanguinis* 56: 93–97.
- Kiefel V, Santoso S, Katzmann B, Mueller-Eckhardt C (1988) A new platelet-specific alloantigen Bra. Report of 4 cases with neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Vox sanguinis* 54: 101–106.
- Kiefel V, Santoso S, Katzmann B, Mueller-Eckhardt C (1989b) The Bra/Brb alloantigen system on human platelets. *Blood* 73: 2219–2223.
- Kiefel V, Santoso S, Weisheit M, Müller-Eckhardt C (1987) Monoclonal antibody--specific immobilization of platelet antigens (MAIPA): a new tool for the identification of platelet-reactive antibodies. *Blood* 70: 1722–1726.
- Killie MK, Husebekk A, Kjeldsen-Kragh J, Skogen B (2008) A prospective study of maternal anti-HPA 1a antibody level as a potential predictor of alloimmune thrombocytopenia in the newborn. *Haematologica* 93: 870–877.
- Kjaer M, Bertrand G, Bakchoul T, Massey E, Baker JM, Lieberman L, Tanael S, Greinacher A, Murphy MF, Arnold DM, Baidya S, Bussel J, Hume H, Kaplan C, Oepkes D, Ryan G, Savoia H, Shehata N, Kjeldsen-Kragh J (2019) Maternal HPA-1a antibody level and its role in predicting the severity of Fetal/Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia: a systematic review. *Vox sanguinis* 114: 79–94.

- Kjær M, Geisen C, Akkök ÇA, Wikman A, Sachs U, Bussel JB, Nielsen K, Walles K, Curtis BR, Vidarsson G, Järås K, Skogen B (2020) Strategies to develop a prophylaxis for the prevention of HPA-1a immunization and fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Transfusion and apheresis science official journal of the World Apheresis Association official journal of the European Society for Haemapheresis* 59: 102712.
- Kjeldsen-Kragh J (2020) Foetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia-A rare, potentially serious and often underdiagnosed bleeding condition. *Transfusion and apheresis science official journal of the World Apheresis Association official journal of the European Society for Haemapheresis* 59: 102703.
- Kjeldsen-Kragh J, Ahlen MT (2020) Foetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia - The role of the HLA-DRB3*01:01 allele for HPA-1a-immunisation and foetal/neonatal outcome. *Transfusion and apheresis science official journal of the World Apheresis Association official journal of the European Society for Haemapheresis* 59: 102707.
- Kjeldsen-Kragh J, Killie MK, Tomter G, Golebiowska E, Randen I, Hauge R, Aune B, Øian P, Dahl LB, Pirhonen J, Lindeman R, Husby H, Haugen G, Grønn M, Skogen B, Husebekk A (2007) A screening and intervention program aimed to reduce mortality and serious morbidity associated with severe neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Blood* 110: 833–839.
- Kjeldsen-Kragh J, Olsen KJ (2019) Risk of HPA-1a-immunization in HPA-1a-negative women after giving birth to an HPA-1a-positive child. *Transfusion* 59: 1344–1352.
- Knight M, Pierce M, Allen D, Kurinczuk JJ, Spark P, Roberts DJ, Murphy MF (2011) The incidence and outcomes of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia: a UK national study using three data sources. *British Journal of Haematology* 152: 460–468.
- Kraemer BF, Campbell RA, Schwertz H, Cody MJ, Franks Z, Tolley ND, Kahr WHA, Lindemann S, Seizer P, Yost CC, Zimmerman GA, Weyrich AS (2011) Novel anti-bacterial activities of β -defensin 1 in human platelets: suppression of pathogen growth and signaling of neutrophil extracellular trap formation. *PLoS pathogens* 7: e1002355.
- Kroll H, Feldmann K, Zwingel C, Hoch J, Bald R, Bein G, Bayat B, Santoso S (2011) A new platelet alloantigen, Swi(a) located on glycoprotein Ia identified in a family with fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Transfusion* 51: 1745–1754.
- Kroll H, Kiefel V, Mueller-Eckhardt G, Santoso S, Mueller-Eckhardt C (1990) 219 Zw(a) positive mothers of children with clinically suspected neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Beiträge zur Infusionstherapie* 26: 397–400.
- Kroll H, Muntean W, Kiefel V, Giptner A, Schlüter C, Santoso S, Mueller-Eckhardt C (1994) Anti Ko(a) as a cause of neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Beiträge zur Infusionstherapie und Transfusionsmedizin = Contributions to infusion therapy and transfusion medicine* 32: 244–246.
- Kroll H, Yates J, Santoso S (2005) Immunization against a low-frequency human platelet alloantigen in fetal alloimmune thrombocytopenia is not a single event: characterization by the combined use of reference DNA and novel allele-specific cell lines expressing recombinant antigens. *Transfusion* 45: 353–358.
- Kuijpers RW, Faber NM, Cuyper HT, Ouwehand WH, Borne AE von dem (1992) NH₂-terminal globular domain of human platelet glycoprotein Ib alpha has a methionine 145/threonine145 amino acid polymorphism, which is associated with the HPA-2 (Ko) alloantigens. *Journal of Clinical Investigation* 89: 381–384.
- Kumpel BM, Manoussaka MS (2012) Placental immunology and maternal alloimmune responses. *Vox sanguinis* 102: 2–12.

- Kunicki TJ, Kritzik M, Annis DS, Nugent DJ (1997) Hereditary variation in platelet integrin $\alpha 2\beta 1$ density is associated with two silent polymorphisms in the $\alpha 2$ gene coding sequence. *Blood* 89: 1939–1943.
- Kunicki TJ, Orzechowski R, Annis D, Honda Y (1993) Variability of integrin alpha 2 beta 1 activity on human platelets. *Blood* 82: 2693–2703.
- Kurz M, Stöckelle E, Eichelberger B, Panzer S (1999) IgG titer, subclass, and light-chain phenotype of pregnancy-induced HPA-5b antibodies that cause or do not cause neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Transfusion* 39: 379–382.
- L'Abbé D, Tremblay L, Filion M, Busque L, Goldman M, Décary F, Chartrand P (1992) Alloimmunization to platelet antigen HPA-1a (PIA1) is strongly associated with both HLA-DRB3*0101 and HLA-DQB1*0201. *Human Immunology* 34: 107–114.
- Leeksa OC, Giltay JC, Zandbergen-Spaargaren J, Modderman PW, van Mourik JA, Borne AE von dem (1987) The platelet alloantigen Zwa or PIA1 is expressed by cultured endothelial cells. *British journal of haematology* 66: 369–373.
- Leslie M (2010) Cell biology. Beyond clotting: the powers of platelets. *Science (New York, N.Y.)* 328: 562–564.
- Li C, Piran S, Chen P, Lang S, Zarpellon A, Jin JW, Zhu G, Reheman A, van der Wal, Dianne E, Simpson EK, Ni R, Gross PL, Ware J, Ruggeri ZM, Freedman J, Ni H (2011) The maternal immune response to fetal platelet GPIIb α causes frequent miscarriage in mice that can be prevented by intravenous IgG and anti-FcRn therapies. *The Journal of Clinical Investigation* 121: 4537–4547.
- Lieberman L, Greinacher A, Murphy MF, Bussel J, Bakchoul T, Corke S, Kjaer M, Kjeldsen-Kragh J, Bertrand G, Oepkes D, Baker JM, Hume H, Massey E, Kaplan C, Arnold DM, Baidya S, Ryan G, Savoia H, Landry D, Shehata N (2019) Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: recommendations for evidence-based practice, an international approach. *British journal of haematology* 185: 549–562.
- Liu Z-J, Bussel JB, Lakkaraja M, Ferrer-Marin F, Ghevaert C, Feldman HA, McFarland JG, Chavda C, Sola-Visner M (2015) Suppression of in vitro megakaryopoiesis by maternal sera containing anti-HPA-1a antibodies. *Blood* 126: 1234–1236.
- Lundberg S, Lindholm J, Lindbom L, Hellström PM, Werr J (2006) Integrin $\alpha 2\beta 1$ regulates neutrophil recruitment and inflammatory activity in experimental colitis in mice. *Inflammatory Bowel Diseases* 12: 172–177.
- Lyman S, Aster RH, Visentin GP, Newman PJ (1990) Polymorphism of human platelet membrane glycoprotein IIb associated with the Baka/Bakb alloantigen system. *Blood* 75: 2343–2348.
- Lynce F, Yin F, Alcorn K, Malkovska V (2012) Post-transfusion purpura in an African-American man due to human platelet antigen-5b alloantibody: a case report. *Journal of Medical Case Reports* 6.
- Madamanchi A, Santoro SA, Zutter MM (2014) $\alpha 2\beta 1$ Integrin. In: Gullberg D (Hrsg.) *I Domain Integrins*: Springer Netherlands, Dordrecht, S 41–60.
- Madani K, Kamphuis MM, Lopriore E, Porcelijn L, Oepkes D (2012) Delayed diagnosis of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: a cause of perinatal mortality and morbidity. *BJOG an international journal of obstetrics and gynaecology* 119: 1612–1616.
- Mandelbaum M, Koren D, Eichelberger B, Auerbach L, Panzer S (2005) Frequencies of maternal platelet alloantibodies and autoantibodies in suspected fetal/neonatal alloimmune thrombocytopenia, with emphasis on human platelet antigen-15 alloimmunization. *Vox sanguinis* 89: 39–43.
- Mao C, Guo J, Chituwo BM (1999) Intraventricular haemorrhage and its prognosis, prevention and treatment in term infants. *Journal of tropical pediatrics* 45: 237–240.

- Marshall LR, Brogden FE, Roper TS, Barr AL (1994) Antenatal platelet antibody testing by flow cytometry--results of a pilot study. *Transfusion* 34: 961–965.
- Maślanka K, Michur H, Guz K, Wróbel A, Uhrynowska M, Misiak A, Ejduk A, Brojer E, Zupańska B (2012) The relevance of HPA-15 antigen expression for anti-HPA-15 antibody detection. *International journal of laboratory hematology* 34: 65–69.
- Masson E, Vidal C, Deschamps M, Bongain S, Thevenin C, Dupont I, Rietmulher D, Pouthier F, Mongaillard G, Chabod J, Ferrand C, Tiberghien P, Rebibou J-M (2013) Incidence and risk factors of anti-HLA immunization after pregnancy. *Human immunology* 74: 946–951.
- McCall-Culbreath KD, Li Z, Zutter MM (2008) Crosstalk between the alpha2beta1 integrin and c-met/HGF-R regulates innate immunity. *Blood* 111: 3562–3570.
- McGrath K, Minchinton R, Cunningham I, Ayberk H (1989) Platelet anti-Bakb antibody associated with neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Vox sanguinis* 57: 182–184.
- Meler E, Porta R, Canals C, Serra B, Lozano M (2017) Fatal alloimmune thrombocytopenia due to anti-HLA alloimmunization in a twin pregnancy: A very infrequent complication of assisted reproduction. *Transfusion and Apheresis Science* 56: 165–167.
- Mercier P, Chicheportiche C, Dabanian C, Gannerre M, Reviron D (1994) Platelet antigen HPA-5b (Bra) in an Algerian population. *Tissue antigens* 43: 58–59.
- Mezu-Ndubuisi OJ, Maheshwari A (2021) The role of integrins in inflammation and angiogenesis. *Pediatric research* 89: 1619–1626.
- Miserre L, Wienzek-Lischka S, Mann A, Cooper N, Santoso S, Ehrhardt H, Sachs UJ, Bein G (2022) ABO Incompatibility between the Mother and Fetus Does Not Protect against Anti-Human Platelet Antigen-1a Immunization by Pregnancy. *Journal of clinical medicine* 11.
- Moerloose P de, Boehlen F, Extermann P, Hohfeld P (1998) Neonatal thrombocytopenia: incidence and characterization of maternal antiplatelet antibodies by MAIPA assay. *British Journal of Haematology* 100: 735–740.
- Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF (1999) Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Lancet* 354: 1896–1900.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG (2009) Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS medicine* 6: e1000097.
- Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart LA (2015) Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Systematic Reviews* 4: 1.
- Moise KJ, Carpenter RJ (1990) Increased severity of fetal hemolytic disease with known rhesus alloimmunization after first-trimester transcervical chorionic villus biopsy. *Fetal diagnosis and therapy* 5: 76–78.
- Monchamont P, Courvoisier S, Pagnier A, Cotta L, Debillon T, Rigal D (2007a) Severe HPA-15b related neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Acta paediatrica (Oslo, Norway 1992)* 96: 1701–1703.
- Monchamont P, Vignal M, Merieux Y, Rigal D (2007b) Delayed severe HPA-5b neonatal alloimmune thrombocytopenia: a case report. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians* 20: 75–76.

- Morel-Kopp MC, Blanchard B, Kiefel V, Joly C, Mueller-Eckhardt C, Kaplan C (1992) Anti-HPA-4b (anti-Yuk(a)) neonatal alloimmune thrombocytopenia: first report in a Caucasian family. *Transfusion Medicine* 2: 273–276.
- Morrone K (2018) Thrombocytopenia in the Newborn. *NeoReviews* 19: e34-e41.
- Mueller-Eckhardt C, Kiefel V, Grubert A (1989a) High-dose IgG treatment for neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Blut* 59: 145–146.
- Mueller-Eckhardt C, Kiefel V, Grubert A, Kroll H, Weisheit M, Schmidt S, Mueller-Eckhardt G, Santoso S (1989b) 348 cases of suspected neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Lancet* 1: 363–366.
- Mueller-Eckhardt C, Kiefel V, Santoso S (1989c) Thrombocyte-specific antigens/antibodies and their clinical importance. *Beiträge zur Infusionstherapie* 24: 221–230.
- Mueller-Eckhardt C, Kiefel V, Santoso S (1990) Review and Update of Platelet Alloantigen Systems. *Transfusion medicine reviews* 4: 98–109.
- Murphy MF, Williamson LM, Urbaniak SJ (2002) Antenatal screening for fetomaternal alloimmune thrombocytopenia: should we be doing it? *Vox sanguinis* 83 Suppl 1: 409–416.
- Naci D, Aoudjit F (2014) Alpha2beta1 integrin promotes T cell survival and migration through the concomitant activation of ERK/Mcl-1 and p38 MAPK pathways. *Cellular signalling* 26: 2008–2015.
- National Center for Biotechnology Information. Home - MeSH - NCBI. Letztes Update: 3. Juli 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/> (3. Juli 2022).
- Nestler K, Witzki A, Rohde U, Rütter T, Tofaute KA, Leyk D (2017) Strength Training for Women as a Vehicle for Health Promotion at Work. *Deutsches Arzteblatt international* 114: 439–446.
- Newman PJ, Derbes RS, Aster RH (1989) The human platelet alloantigens, PIA1 and PIA2, are associated with a leucine33/proline33 amino acid polymorphism in membrane glycoprotein IIIa, and are distinguishable by DNA typing. *The Journal of Clinical Investigation* 83: 1778–1781.
- Nicolini U, Kochenour NK, Greco P, Letsky EA, Johnson RD, Contreras M, Rodeck CH (1988) Consequences of fetomaternal haemorrhage after intrauterine transfusion. *BMJ (Clinical research ed.)* 297: 1379–1381.
- Nieuwenhuis HK, Akkerman JWN, Houdijk WPM, Sixma JJ (1985) Human blood platelets showing no response to collagen fail to express surface glycoprotein Ia. *Nature* 318: 470–472.
- Nogués N (2020) Recent advances in non-invasive fetal HPA-1a typing. *Transfusion and apheresis science official journal of the World Apheresis Association official journal of the European Society for Haemapheresis* 59: 102708.
- Ogasawara K, Ueki J, Takenaka M, Furihata K (1993) Study on the expression of ABH antigens on platelets. *Blood* 82: 993–999.
- Ohto H, Miura S, Ariga H, Ishii T, Fujimori K, Morita S (2004) Review and Update of Platelet Alloantigen Systems. *Transfusion Medicine* 14: 399–408.
- Ohto H, Yamaguchi T, Takeuchi C, Tohyama Y, Sato A, Morita S (2000) Anti-HPA-5b-induced neonatal alloimmune thrombocytopenia: antibody titre as a predictor. Collaborative Study Group. *British Journal of Haematology* 110: 223–227.
- Okubo M, Nishida E, Watanabe A, Nishizaki N, Obinata K, Azuma F, Matsuhashi M, Watanabe-Okochi N, Tsuno NH, Miyake K, Yamaguchi M, Yoshida K, Ohsaka A (2019) Marked thrombocytopenia in a neonate is associated with anti-HPA-5b, anti-HLA-A31, and anti-HLA-B55 antibodies. *Pediatric blood & cancer* 66: e27555.
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM,

- Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D (2021) The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ (Clinical research ed.)* 372: n71.
- Paladini D, Maruotti GM, Sglavo G, Fratellanza G, Quarantelli M, Martinelli P (2007) Massive fetal hemorrhage and fetomaternal alloimmune thrombocytopenia from human platelet antigen 5b incompatibility: an unusual association. *Ultrasound in obstetrics & gynecology the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 29: 471–474.
- Palmeira P, Quinello C, Silveira-Lessa AL, Zago CA, Carneiro-Sampaio M (2012) IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies. *Clinical & developmental immunology* 2012: 985646.
- Panzer S, Auerbach L, Cechova E, Fischer G, Holensteiner A, Kitl EM, Mayr WR, Putz M, Wagenbichler P, Walchshofer S (1995) Maternal alloimmunization against fetal platelet antigens: a prospective study. *British Journal of Haematology* 90: 655–660.
- Panzer S, Mayr WR, Eichelberger B (2005) Light chain phenotypes of HLA antibodies in cases with suspected neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Vox sanguinis* 89: 261–264.
- Pavenski K, Webert KE, Goldman M (2008) Consequences of transfusion of platelet antibody: a case report and literature review. *Transfusion* 48: 1981–1989.
- Pereira J, Cretney C, Aster RH (1988) Variation of class I HLA antigen expression among platelet density cohorts: a possible index of platelet age? *Blood* 71: 516–519.
- Peterson JA, Gitter ML, Pietz B, Bellissimo D, Curtis B, Aster R (2010) A third allele of the HPA-5 (Br) platelet alloantigen system identified in investigating a case of neonatal thrombocytopenia. *Transfusion* 50: 1855–1856.
- Peterson JA, McFarland JG, Curtis BR, Aster RH (2013) Neonatal alloimmune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis and management. *British Journal of Haematology* 161: 3–14.
- Pierce L, Jain N (2003) Risks associated with the use of intravenous immunoglobulin 1
1 This review article reflects the opinions of the authors and not necessarily those of the U.S. Food and Drug Administration. *Transfusion medicine reviews* 17: 241–251.
- Puig N, Muñoz-Díaz E, Monteagudo E, Ribera A, Montoro JA (1993) A second case of neonatal alloimmune thrombocytopenia by anti-HPA-4b (anti-Yuka) in a Caucasian family. *Transfusion Medicine* 3: 164–165.
- Pyne D, Ehrenstein M, Morris V (2002) The therapeutic uses of intravenous immunoglobulins in autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford, England)* 41: 367–374.
- Pyzik M, Rath T, Lencer WI, Baker K, Blumberg RS (2015) FcRn: The Architect Behind the Immune and Nonimmune Functions of IgG and Albumin. *Journal of immunology (Baltimore, Md. 1950)* 194: 4595–4603.
- Radder CM, Brand A, Kanhai HHH (2003) Will it ever be possible to balance the risk of intracranial haemorrhage in fetal or neonatal alloimmune thrombocytopenia against the risk of treatment strategies to prevent it? *Vox sanguinis* 84: 318–325.
- Rallybio Reports Positive Data in Its Clinical Program for FNAIT. Rallybio Reports Positive Data in Its Clinical Program for the Prevention of Fetal and Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia (FNAIT). Letztes Update: 25. Oktober 2022. <https://www.businesswire.com/news/home/20211201005435/en/Rallybio-Reports-Positive-Data-in-Its-Clinical-Program-for-the-Prevention-of-Fetal-and-Neonatal-Alloimmune-Thrombocytopenia-FNAIT> (25. Oktober 2022).

- Refsum E, Håkansson S, Mörtberg A, Wikman A, Westgren M (2018) Intracranial hemorrhages in neonates born from 32 weeks of gestation-low frequency of associated fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: a register-based study. *Transfusion* 58: 223–231.
- Regan F, Lees CC, Jones B, Nicolaides KH, Wimalasundera RC, Mijovic A (2019) Prenatal Management of Pregnancies at Risk of Fetal Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia (FNAIT): Scientific Impact Paper No. 61. *BJOG an international journal of obstetrics and gynaecology* 126: e173-e185.
- Repsold L, Joubert AM (2021) Platelet Function, Role in Thrombosis, Inflammation, and Consequences in Chronic Myeloproliferative Disorders. *Cells* 10.
- Ressing M, Blettner M, Klug SJ (2009) Systematic literature reviews and meta-analyses: part 6 of a series on evaluation of scientific publications. *Deutsches Arzteblatt international* 106: 456–463.
- Ribera A, Parra R, Gallardo R, Perez P, Rodriguez J, Pujol M (1994) Frequency of platelet antibodies against HPA-5b in Spanish pregnant women. (Abstract). *Vox sanguinis* 67: 12.
- Richardson WS, Wilson MC, Nishikawa J, Hayward RS (1995) The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions. *ACP J Club* 1995.
- Risson DC, Davies MW, Williams BA (2012) Review of neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Journal of paediatrics and child health* 48: 816–822.
- Roopenian DC, Akilesh S (2007) FcRn: the neonatal Fc receptor comes of age. *Nature reviews. Immunology* 7: 715–725.
- Rousseau J, Goldman M, David M (2004) HPA-5b (Bra) neonatal alloimmune thrombocytopenia in Quebec: incidence and clinical outcome in 31 cases. *Transfusion* 44: 844–848.
- Sachs UJ (2013) Fetal/neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Thrombosis research* 131 Suppl 1: S42-6.
- Sachs UJ (2020) Prospects for risk stratification of anti-HPA-1a alloimmunized pregnant women. *Transfusion and apheresis science official journal of the World Apheresis Association official journal of the European Society for Haemapheresis* 59: 102709.
- Sachs UJ, Bedei I, Wienzek-Lischka S, Cooper N, Ehrhardt H, Axt-Flidner R, Bein G (2021a) Fetale und neonatale Alloimmunthrombozytopenie, Teil 1. *Transfusionsmedizin* 11: 112–126.
- Sachs UJ, Bedei I, Wienzek-Lischka S, Cooper N, Ehrhardt H, Axt-Flidner R, Bein G (2021b) Fetale und neonatale Alloimmunthrombozytopenie, Teil 2. *Transfusionsmedizin* 11: 127–142.
- Sachs UJ, Wienzek-Lischka S, Duong Y, Qiu D, Hinrichs W, Cooper N, Santoso S, Bayat B, Bein G (2020) Maternal antibodies against paternal class I human leukocyte antigens are not associated with foetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *British Journal of Haematology* 189: 751–759.
- Saji H, Maruya E, Fujii H, Maekawa T, Akiyama Y, Matsuura T, Hosoi T (1989) New platelet antigen, Siba, involved in platelet transfusion refractoriness in a Japanese man. *Vox sanguinis* 56: 283–287.
- Santoso S, Amrhein J, Hofmann HA, Sachs UJ, Walka MM, Kroll H, Kiefel V (1999) A point mutation Thr(799)Met on the alpha(2) integrin leads to the formation of new human platelet alloantigen Sit(a) and affects collagen-induced aggregation. *Blood* 94: 4103–4111.
- Santoso S, Kalb R, Walka M, Kiefel V, Mueller-Eckhardt C, Newman PJ (1993) The human platelet alloantigens Br(a) and Br(b) are associated with a single amino acid

- polymorphism on glycoprotein Ia (integrin subunit alpha 2). *The Journal of Clinical Investigation* 92: 2427–2432.
- Santoso S, Kiefel V, Mueller-Eckhardt C (1989) Human platelet alloantigens Bra/Brb are expressed on the very late activation antigen 2 (VLA-2) of T lymphocytes. *Human Immunology* 25: 237–246.
- Santoso S, Kiefel V, Mueller-Eckhardt C (1991) Blood group A and B determinants are expressed on platelet glycoproteins IIa, IIIa, and Ib. *Thrombosis and haemostasis* 65: 196–201.
- Santoso S, Wihadmadyatami H, Bakchoul T, Werth S, Al-Fakhri N, Bein G, Kiefel V, Zhu J, Newman PJ, Bayat B, Sachs UJ (2016a) Antiendothelial $\alpha\beta 3$ Antibodies Are a Major Cause of Intracranial Bleeding in Fetal/Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 36: 1517–1524.
- Santoso S, Wihadmadyatami H, Bakchoul T, Werth S, Al-Fakhri N, Bein G, Kiefel V, Zhu J, Newman PJ, Bayat B, Sachs UJ (2016b) Antiendothelial $\alpha\beta 3$ Antibodies Are a Major Cause of Intracranial Bleeding in Fetal/Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 36: 1517–1524.
- Schmucker C, Nothacker M, Möhler R, Kopp I, Meerpohl JJ. Bewertung von systematischen Übersichtsarbeiten: ein Manual für die Leitlinienerstellung: Cochrane Deutschland, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Institut für Medizinisches Wissensmanagement. Letztes Update: 2017.
https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Werkzeuge/20170515_Manual_Bewertung_von_SR_fuer_LL.pdf (12. Juli 2022).
- Schnaidt M, Wernet D (2000) Platelet-specific antibodies in female blood donors after pregnancy. *Transfusion Medicine* 10: 77–80.
- Schueler S, Schuetz GM, Hamm B, Dewey M (2011) Lesen und Interpretieren von Metaanalysen diagnostischer Genauigkeitsstudien. *RoFo Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin* 183: 799–803.
- Schuh AC, Watkins NA, Nguyen Q, Harmer NJ, Lin M, Prosper JYA, Campbell K, Sutherland DR, Metcalfe P, Horsfall W, Ouwehand WH (2002) A tyrosine703serine polymorphism of CD109 defines the Gov platelet alloantigens. *Blood* 99: 1692–1698.
- Scott EP, Moilan-Bergeland J, Dalmaso AP (1988) Posttransfusion thrombocytopenia associated with passive transfusion of a platelet-specific antibody. *Transfusion* 28: 73–76.
- Seltsam A, Hallensleben M, Kollmann A, Blasczyk R (2003) The nature of diversity and diversification at the ABO locus. *Blood* 102: 3035–3042.
- Semple JW, Italiano JE, Freedman J (2011) Platelets and the immune continuum. *Nature reviews. Immunology* 11: 264–274.
- Serrarens-Janssen VML, Semmekrot BA, Novotny VMJ, Porcelijn L, Lotgering FK, Delemarre FMC, Steegers EAP (2008) Fetal/neonatal allo-immune thrombocytopenia (FNAIT): past, present, and future. *Obstetrical & gynecological survey* 63: 239–252.
- Sharon R, Amar A (1981) MATERNAL ANTI-HLA ANTIBODIES AND NEONATAL THROMBOCYTOPENIA. *Lancet* 317: 1313.
- Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, Porter AC, Tugwell P, Moher D, Bouter LM (2007) Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC medical research methodology* 7: 10.

- Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, Henry DA, Boers M (2009) AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *Journal of clinical epidemiology* 62: 1013–1020.
- Shinkawa T, Nakamura K, Yamane N, Shoji-Hosaka E, Kanda Y, Sakurada M, Uchida K, Anazawa H, Satoh M, Yamasaki M, Hanai N, Shitara K (2003) The absence of fucose but not the presence of galactose or bisecting N-acetylglucosamine of human IgG1 complex-type oligosaccharides shows the critical role of enhancing antibody-dependent cellular cytotoxicity. *Journal of Biological Chemistry* 278: 3466–3473.
- Shulman NR, Aster RH, Pearson HA, HILLER MC (1962) Immunoreactions involving platelet. VI. Reactions of maternal isoantibodies responsible for neonatal purpura. Differentiation of a second platelet antigen system. *Journal of Clinical Investigation* 41: 1059–1069.
- Silver RM, Porter TF, Branch DW, Esplin MS, Scott JR (2000) Neonatal alloimmune thrombocytopenia: antenatal management. *American journal of obstetrics and gynecology* 182: 1233–1238.
- Siragam V, Brinc D, Crow AR, Song S, Freedman J, Lazarus AH (2005) Can antibodies with specificity for soluble antigens mimic the therapeutic effects of intravenous IgG in the treatment of autoimmune disease? *Journal of Clinical Investigation* 115: 155–160.
- Skouri H, Gandouz R, Kraiem I, Dridi H, Bibi M, Khairi H, Jemmali M, Bierling P (2009) Platelet-specific alloantigens and antibodies in Tunisian women after three or more pregnancies. *Transfusion Medicine* 19: 269–273.
- Sokolosky JT, Szoka FC (2015) The neonatal Fc receptor, FcRn, as a target for drug delivery and therapy. *Advanced drug delivery reviews* 91: 109–124.
- Soldi R, Mitola S, Strasly M, Defilippi P, Tarone G, Bussolino F (1999) Role of alphavbeta3 integrin in the activation of vascular endothelial growth factor receptor-2. *The EMBO journal* 18: 882–892.
- Solenthaler M, Krauss JK, Boehlen F, Koller R, Hug M, Lämmle B (1999) Fatal fresh frozen plasma infusion containing HPA-1a alloantibodies. *British journal of haematology* 106: 258–259.
- Sonneveld ME, Natunen S, Sainio S, Koeleman CAM, Holst S, Dekkers G, Koelewijn J, Partanen J, van der Schoot, C Ellen, Wuhrer M, Vidarsson G (2016) Glycosylation pattern of anti-platelet IgG is stable during pregnancy and predicts clinical outcome in alloimmune thrombocytopenia. *British Journal of Haematology* 174: 310–320.
- Spencer JA, Burrows RF (2001) Feto-maternal alloimmune thrombocytopenia: a literature review and statistical analysis. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology* 41: 45–55.
- Starcevic M, Tomicic M, Malenica M, Zah-Matakovic V (2010) Neonatal alloimmune thrombocytopenia caused by anti-HLA-A24 alloantibodies. *Acta paediatrica (Oslo, Norway 1992)* 99: 630–632.
- Taaning E, Petersen S, Reinholdt J, Bock J, Svejgaard A (1994) Neonatal immune thrombocytopenia due to allo- or autoantibodies: clinical and immunological analysis of 83 cases. *Platelets* 5: 53–58.
- Tan J-Y, Lian L-H, Nadarajan VS (2012) Genetic polymorphisms of human platelet antigens-1 to -6, and -15 in the Malaysian population. *Blood Transfusion* 10: 368–376.
- Tao S, Chen S, Hong X, He J, Zhu F (2019) Novel method for simultaneously detecting HPA and HLA antibodies using Luminex microbeads. *Journal of Translational Medicine* 17: 249.

- Tiblad E, Olsson I, Petersson K, Shanwell A, Winiarski J, Wolff K, Westgren M (2003) Experiences with fetomaternal alloimmune thrombocytopenia at a Swedish hospital over a 10-year period. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 82: 803–806.
- Tiller H, Ahlen MT, Akkök ÇA, Husebekk A (2020) Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia - The Norwegian management model. *Transfusion and apheresis science official journal of the World Apheresis Association official journal of the European Society for Haemapheresis* 59: 102711.
- Tiller H, Husebekk A, Skogen B, Kjeldsen-Kragh J, Kjaer M (2016) True risk of fetal/neonatal alloimmune thrombocytopenia in subsequent pregnancies: a prospective observational follow-up study. *BJOG an international journal of obstetrics and gynaecology* 123: 738–744.
- Tiller H, Kamphuis MM, Flodmark O, Papadogiannakis N, David AL, Sainio S, Koskinen S, Javela K, Wikman AT, Kekomaki R, Kanhai HHH, Oepkes D, Husebekk A, Westgren M (2013) Fetal intracranial haemorrhages caused by fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: an observational cohort study of 43 cases from an international multicentre registry. *BMJ open* 3.
- Tiller H, Killie MK, Chen P, Eksteen M, Husebekk A, Skogen B, Kjeldsen-Kragh J, Ni H (2012) Toward a prophylaxis against fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: induction of antibody-mediated immune suppression and prevention of severe clinical complications in a murine model. *Transfusion* 52: 1446–1457.
- Tomiyama Y, Take H, Ikeda H, Mitani T, Furubayashi T, Mizutani H, Yamamoto N, Tandon NN, Sekiguchi S, Jamieson GA (1990) Identification of the platelet-specific alloantigen, Naka, on platelet membrane glycoprotein IV. *Blood* 75: 684–687.
- Tsunoda I, Terry EJ, Marble BJ, Lazarides E, Woods C, Fujinami RS (2007) Modulation of experimental autoimmune encephalomyelitis by VLA-2 blockade. *Brain Pathology* 17: 45–55.
- Tumer G., Simpson B., Roberts T. K. (2021) Genetics, Human Major Histocompatibility Complex (MHC). In: Tumer G, Simpson B, Roberts TK (Hrsg.) *StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing*.
- Turner ML, Bessos H, Fagge T, Harkness M, Rentoul F, Seymour J, Wilson D, Gray I, Ahya R, Cairns J, Urbaniak S (2005) Prospective epidemiologic study of the outcome and cost-effectiveness of antenatal screening to detect neonatal alloimmune thrombocytopenia due to anti-HPA-1a. *Transfusion* 45: 1945–1956.
- Twilfert M, Sümnick A, Bakchoul T, Greinacher A, Kiefel V (2014) Prevalence of platelet alloantibodies in female blood donors with previous pregnancies. *Transfus Med Hemother* 41(suppl 1): 29.
- Uhrynowska M, Maslanka K, Zupanska B (1997) Neonatal thrombocytopenia: incidence, serological and clinical observations. *American Journal of Perinatology* 14: 415–418.
- Uhrynowska M, Niznikowska-Marks M, Zupańska B (2000) Neonatal and maternal thrombocytopenia: incidence and immune background. *European Journal of Haematology* 64: 42–46.
- Valentin N, Vergracht A, Bignon JD, Cheneau ML, Blanchard D, Kaplan C, Reznikoff-Etievant MF, Muller JY (1990) HLA-DRw52a is involved in alloimmunization against PL-A1 antigen. *Human Immunology* 27: 73–79.
- van den Akker, E S A, Oepkes D, Lopriore E, Brand A, Kanhai HHH (2007) Noninvasive antenatal management of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: safe and effective. *BJOG an international journal of obstetrics and gynaecology* 114: 469–473.

- Van Der Lugt, N Margreth, Kamphuis MM, Paridaans NPM, Figuee A, Oepkes D, Walther FJ, Lopriore E (2015) Neonatal outcome in alloimmune thrombocytopenia after maternal treatment with intravenous immunoglobulin. *Blood Transfusion* 13: 66–71.
- van der Meijden PEJ, Heemskerk JWM (2019) Platelet biology and functions: new concepts and clinical perspectives. *Nature reviews. Cardiology* 16: 166–179.
- van der WEERDT CM, VEENHOVEN-VONRIESZ LE, NIJENHUIS LE, van LOGHEM J (1963) THE ZW BLOOD GROUP SYSTEM IN PLATELETS. *Vox sanguinis* 8: 513–530.
- van Loghem, DORFMEIJER, van HART, SCHREUDER. (1959) Serological and genetical studies on a platelet antigen (Zw). *Vox sanguinis* 4: 161–169.
- Versiti. HPA Database. Letztes Update: 12. September 2022.
<https://www.versiti.org/medical-professionals/precision-medicine-expertise/platelet-antigen-database> (12. September 2022).
- Vilches M, Nieto A (2015) Analysis of Pregnancy-Induced Anti-HLA Antibodies Using Luminex Platform. *Transplantation proceedings* 47: 2608–2610.
- von dem Borne AE, Décary F (1990) Nomenclature of platelet-specific antigens. *Transfusion* 30: 477.
- von dem Borne AE, Riesz E von, Verheugt FW, Cate JW ten, Koppe JG, Engelfriet CP, NIJENHUIS LE (1980) Baka, a new platelet-specific antigen involved in neonatal allo-immune thrombocytopenia. *Vox sanguinis* 39: 113–120.
- von dem Borne, A E, Ouwehand WH (1989) Immunology of platelet disorders. *Bailliere's clinical haematology* 2: 749–781.
- Wabnitz H, Khan R, Lazarus AH (2020) The use of IVIg in fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia- Principles and mechanisms. *Transfusion and apheresis science official journal of the World Apheresis Association official journal of the European Society for Haemapheresis* 59: 102710.
- Wang R, Furihata K, McFarland JG, Friedman K, Aster RH, Newman PJ (1992) An amino acid polymorphism within the RGD binding domain of platelet membrane glycoprotein IIIa is responsible for the formation of the Pena/Penb alloantigen system. *The Journal of Clinical Investigation* 90: 2038–2043.
- Warkentin TE, Smith JW, Hayward CP, Ali AM, Kelton JG (1992) Thrombocytopenia caused by passive transfusion of anti-glycoprotein Ia/IIa alloantibody (anti-HPA-5b). *Blood* 79: 2480–2484.
- Wiener E, Abeyakoon O, Benchetrit G, Lyall M, Keler T, Rodeck CH (2003) Anti-HPA-1a-mediated platelet phagocytosis by monocytes in vitro and its inhibition by Fc gamma receptor (FcgammaR) reactive reagents. *European Journal of Haematology* 70: 67–74.
- Wienzek-Lischka S, König IR, Papenkort E-M, Hackstein H, Santoso S, Sachs UJ, Bein G (2017) HLA-DRB3*01:01 is a predictor of immunization against human platelet antigen-1a but not of the severity of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Transfusion* 57: 533–540.
- Wiersum-Osselton JC, Middelburg RA, Beckers EAM, van Tilborgh AJW, Zijlker-Jansen PY, Brand A, van der Bom JG, Schipperus MR (2011) Male-only fresh-frozen plasma for transfusion-related acute lung injury prevention: before-and-after comparative cohort study. *Transfusion* 51: 1278–1283.
- Williamson LM (1998) Screening programmes for foetomaternal alloimmune thrombocytopenia. *Vox sanguinis* 74 Suppl 2: 385–389.
- Williamson LM, Hackett G, Rennie J, Palmer CR, Maciver C, Hadfield R, Hughes D, Jobson S, Ouwehand WH (1998) The natural history of fetomaternal

- alloimmunization to the platelet-specific antigen HPA-1a (PIA1, Zwa) as determined by antenatal screening. *Blood* 92: 2280–2287.
- Winkelhorst D, Kamphuis MM, Steggerda SJ, Rijken M, Oepkes D, Lopriore E, van Klink, Jeanine M M (2019) Perinatal Outcome and Long-Term Neurodevelopment after Intracranial Haemorrhage due to Fetal and Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia. *Fetal diagnosis and therapy* 45: 184–191.
- Winkelhorst D, Murphy MF, Greinacher A, Shehata N, Bakchoul T, Massey E, Baker J, Lieberman L, Tanael S, Hume H, Arnold DM, Baidya S, Bertrand G, Bussel J, Kjaer M, Kaplan C, Kjeldsen-Kragh J, Oepkes D, Ryan G (2017a) Antenatal management in fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: a systematic review, United States.
- Winkelhorst D, Oepkes D (2019) Foetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. Best practice & research. *Clinical obstetrics & gynaecology* 58: 15–27.
- Winkelhorst D, Oepkes D, Lopriore E (2017b) Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: evidence based antenatal and postnatal management strategies. *Expert review of hematology* 10: 729–737.
- Winkelhorst D, Vos TW de, Kamphuis MM, Porcelijn L, Lopriore E, Oepkes D, van der Schoot CE, Haas M de (2020) HIP (HPA-screening in pregnancy) study: protocol of a nationwide, prospective and observational study to assess incidence and natural history of fetal/neonatal alloimmune thrombocytopenia and identifying pregnancies at risk. *BMJ open* 10: e034071.
- World Population Review. Total Fertility Rate 2022. Letztes Update: 13. August 2022. <https://worldpopulationreview.com/country-rankings/total-fertility-rate> (13. August 2022).
- Wu S, Maslanka K, Gorski J (1997) An integrin polymorphism that defines reactivity with alloantibodies generates an anchor for MHC class II peptide binding: a model for unidirectional alloimmune responses. *Journal of immunology* (Baltimore, Md 158: 3221–3226.
- Xu XR, Zhang D, Oswald BE, Carrim N, Wang X, Hou Y, Zhang Q, Lavallo C, McKeown T, Marshall AH, Ni H (2016) Platelets are versatile cells: New discoveries in hemostasis, thrombosis, immune responses, tumor metastasis and beyond. *Critical reviews in clinical laboratory sciences* 53: 409–430.