

## Titel

***Føtal og neonatal alloimmun trombocytopeni (FNAIT):  
Gennemgang af den foreliggende litteratur med henblik på at forberede en national screenings  
indsats.***

## Forfattere:

*Morten Hanefeld Dziegiel, Morten Hedegaard, Caroline Madsen, Cecilia Nilsson, Lars Henning  
Pedersen, Kira Philipsen Prahm.*

## Korrespondance:

Tovholder: Morten Hedegaard,  
E-mail: [morten.hedegaard@regionh.dk](mailto:morten.hedegaard@regionh.dk)

## Status

Første udkast: 16.12.2016  
Diskuteret på Sandbjerg dato: 21.01.2017  
Korrigeret udkast dato:  
Endelig guideline dato  
Guideline skal revideres seneste dato:

## Indholdsfortegnelse:

Indledning:	side 2
– Baggrund	side 2
– Incidens	side 2
– Immunologi og cellebiologi	side 2
– Definition	side 3
– Diagnostik	side 3
– Differentialdiagnoser	side 3
– Behandling under graviditeten	side 4
– Behandling af det nyfødte barn	side 4
Litteratur søgningsmetode:	side 5
Skitsering af et program for screening af FNAIT :	side 5
– Pris /cost-effectiveness, QUALYS	side 7
Opfyldes WHO's kriterier for screening:	side 7
Monitorering og evaluering ved indførelse af screening for FNAIT:	side 8
Referencer:	side 9

## Indledning:

### Baggrund

Føtal og neonatal alloimmun trombocytopeni (FNAIT) er en immunologisk tilstand der opstår under graviditet, hvor maternelle IgG alloantistoffer rettet mod føtale trombocytantigener, *human platelet antigens* (HPA), krydser placenta og forårsager destruktion af fostrets trombocytter (1). Tilstanden ses når moderen er HPA negativ, og barnet er HPA positivt, og er den hyppigste årsag til moderat til svær trombocytopeni, hos et i øvrigt raskt, nyfødt barn (2).

FNAIT kan sammenlignes med alloimmunisering inden for blodtypeserologien så som Rhesus immunisering, hvor der dannes antistoffer mod erythrocytter, men i modsætning her til optræder FNAIT i 9-24% af tilfældene allerede i første svangerskab (3).

Da der i dag ikke screenes for FNAIT, opdages tilstanden oftest først kort efter fødslen, hvor barnet kan præsentere sig med petekkier, hæmatomer og evt. slimhindeblødninger, og ved en blodprøve får påvist trombocytter  $<50 \times 10^9/L$ . FNAIT er relativt sjældent, men kan have alvorlige risici for fostret og den nyfødte i form af intrakraniell blødning (ICH), med potentielt svære neurologiske sequelae, eller død til følge (4). Der vil dog relativt let kunne etableres et screenings program, på allerede eksisterende blodprøver, taget i forbindelse med screening for Rhesus blodtype, hvor kvinder i risiko vil kunne identificeres. Identificerede HPA-negative kvinder vil således kunne behandles under graviditeten med højdosis intravenøs immunoglobulin (IVIG), der kan reducere risikoen for intrakranielle blødninger (5, 6).

### Incidens

Hyppigheden af FNAIT skønnes at være 1 per 1000 til 1 per 2500 nyfødte, og er som nævnt den hyppigste årsag til udtalt trombocytopeni hos mature børn (7-10).

Blandt kaukasiere skyldes ca. 80% af FNAIT tilfældene immunisering rettet mod trombocyttypen HPA-1a (1, 11). De næsthypigste former for FNAIT er rettet mod HPA-5b, HPA-1b og HPA-3a. De sværeste følger i form af intrakranielle blødninger, ses fortrinsvis ved immunisering mod HPA-1a.

HPA-1a ses hos 98% af alle individer, således at ca. 2.1% af kvinder vil være homozygot negative for HPA-1a, og kun ca. 10% af de kvinder der er HPA-1a negative udvikler immunisering under graviditeten (12).

Af faktorer der er afgørende for om der opstår immunisering er dels om der er uforlidelighed mellem mor og foster, men derudover er det også af afgørende betydning om moderen har vævstypen er HLA-DRB3\*0101.

Blandt immuniserede gravide vil omkring 1/3 af fostrene udvikle svær trombocytopeni, og ca. 10 til 30% vil føde et barn med ICH (9). Samlet set skønnes ICH at ramme 1 per 25.000 til 60.000 fødsler (populationsbaseret), eller samlet set 1 til 2 børn om året i Danmark.

### Immunologi

Den hyppigste og alvorligste form for immunisering mod trombocytter er mod trombocyttypen, HPA-1a. Det kan ske hvis mor har trombocyttype HPA-1a negativ -det vil sige at hun er HPA-1bb og fostret har den hyppige type HPA-1a positiv. Udvikling af klinisk vigtigt antistof er betinget af at kvinden tillige har vævstypen HLA-DRB3\*0101. Denne vævstype har vist sig at være afgørende for at der sker en effektiv præsentation af HPA-1a for immun-kompetente celler i kvinden. Kvinder, der ikke har denne vævstype, udvikler små mængder klinisk ubetydelige antistoffer, som sjældent giver FNAIT og betydende følger. Hver tredje gravide der er HPA-1a negativ og HLA\_DRB3\*0101

positiv vil udvikle antistof, der kan have klinisk betydning. Antistoffet kan stamme fra en tidligere graviditet, men har selvsagt kun betydning, hvis fostret i aktuelle graviditet er HLA-1a positiv. Antistoffet kan lede til destruktion af fostrets trombocytter og efterfølgende trombocytopeni. Manglen på trombocytter kan lede til blødninger og resultere i ICH og død.

### **Definition**

- FNAIT forårsages af maternelle alloantistoffer rettet mod føtale trombocytter grundet uforenelighed mellem *human platelet antigens* (HPA).
- Uforeneligheden mellem HPA kan give anledning til alloimmunisering, hvor fostrets trombocytter nedbrydes og resulterer i alvorlig trombocytopeni hos fostret eller den nyfødte.
- FNAIT er den hyppigste årsag til moderat svær trombocytopeni hos et i øvrigt raskt, nyfødt barn.
- Højdosering intravenøst immunoglobulin (IVIg) under graviditeten, kan reducere risikoen for intrakranielle blødninger hos fosteret eller den nyfødte.

### **Diagnostik**

Da der aktuelt ikke screenes for FNAIT opdages tilstanden hyppigst post partum, idet et nyfødt barn udkommer med lave trombocytter, med eller uden blødningssymptomer. De fleste tilfælde af FNAIT opdages ved at den nyfødte får udslæt, petekkier, hæmatomer, gastrointestinal blødning, hæmaturi og/eller CNS-symptomer. FNAIT kan også opdages i forbindelse med en tilfældig blodprøve. Svær neonatal trombocytopeni defineres som trombocytter  $<50 \times 10^9/L$ , og selve diagnosen FNAIT bekræftes efterfølgende ved fund af maternelle trombocytantistoffer rettet mod de føtale trombocytter. Den øvrige hæmatologi hos den nyfødte med FNAIT er som regel normal, hvis ikke blødning fører til anæmi.

FNAIT kan også opdages i forbindelse med ultralyd hvor der konstateres ICH. Ud af de ca. 10-30 % af immuniserede gravide, der føder et barn med ICH, vil 1-7% af børnene dø og 14-16% vil få neurologiske sequelae (4, 9, 13). Hovedparten (80%) af tilfælde med ICH opstår inden fødslen (1, 9, 10, 13), og de fleste ICH tilfælde opdages mellem gestationsuge 26-34 (14, 15). Føtal antistof kan udtrykkes tidligt i 2 trimester, dvs. trombocytopeni og tilhørende komplikationer kan ligeledes opstå tidligt i graviditeten.

Hos nyfødte med trombocytopeni bør man mistænke FNAIT og det bør resultere i udredning af barnet og kvinden. Den gravides trombocytter vil, hvis der ikke er komplicerende sygdomme, være normale. Hurtig diagnosticering og initiering af behandling er vigtig for at forhindre komplikationer.

Ved tidligere tilfælde med intrauterin død eller neonatal trombocytopeni bør man mistænke alloimmun trombocytopeni. Trombocytantal (hos barnet) har dog begrænset prognostisk betydning i efterfølgende graviditeter (16).

### **Differentialdiagnoser**

Infektion, autoimmun trombocytopeni (maternel ITP, Lupus), medicin-toxicitet, DIC, placenta insufficiens (præeklampsi, HELLP, IUGR), nekrotiserende enterocolit, hypersplenisme, arvelig trombocytopeni (TAR, WAS, CAMPT), Kasabach-Merritt syndrom samt metabolisk sygdom.

### **Behandling under graviditeten**

Behandling af gravide kvinder med HPA-antistoffer er en højt specialiseret opgave, der skal udføres på en tilsvarende afdeling.

Såfremt en gravid kvinde er kendt med eller under graviditeten får påvist HPA-antistoffer, bør barnefaderen udredes med hensyn til trombocyt-type. Skulle barnefaderen være negativ for trombocyt-typen, der modsvarer antistoffet, er der ingen risiko for fosteret og der er derfor ikke indikation for behandling af den gravide kvinde. Hvis barnefaderen derimod er homozygot positiv for den pågældende trombocyt-type, bør behandling af den gravide kvinde iværksættes (se nedenfor). I tilfælde, hvor barnefaderen er heterozygot, kan man overveje at foretage udredning med frit føtalt DNA. I skrivende stund er dette ikke en rutine-undersøgelse, der kan udføres i Danmark, men undersøgelsen kan rekvireres i udlandet, ligesom der arbejdes på at indføre undersøgelsen i dansk sammenhæng. Alternativt til denne udredning er at behandle kvinden uafhængigt af kendskab til fosterets HPA-type. Screening af alle graviditeter for risiko er mere effektiv end den nuværende identifikation af risiko baseret på anamnese (16).

Der er international konsensus omkring IVIG behandling af HPA-immuniserede kvinder. Der er derimod ikke konsensus omkring doser og starttidspunkt i graviditeten. I Danmark har der i 30 år været tradition for at iværksætte behandlingen fra omkring graviditetsuge 22, hvor der gives behandling med 1,2 gram per kilo legemsvægt af IVIG. Denne behandling gentages derefter hver 3. uge frem til omkring uge 37-38, hvor barnet forløses. Den beskrevne behandling har erfaringsmæssigt givet godt udkomme uden påviste hjerneblødninger, om end en del af børnene har haft ganske lave trombocyt-tal, på trods af behandlingen (6).

Internationalt har der dels været givet større doser (op til 1 gram per kilo legemsvægt per uge fra uge 28), ligesom der i visse udvalgte tilfælde har været givet IVIG allerede fra uge 12.

Internationalt har der ligeledes været behandlet med steroid til kvinden, men det har ikke været anvendt rutinemæssigt på danske afdelinger.

Forløsning ved sectio anvendes rutinemæssigt i Danmark. I andre lande anvendes en strategi, hvor man enten måler trombocyt-tallet ved cordecetese op mod terminen og forløser vaginalt hvis tallet er acceptabelt, f.eks. 100 mia/ml, eller vælger at lade fødslen foregå vaginalt hvis der ikke før terminen er ultralydsmæssige tegn til cerebrale hæmorrhagier.

### **Behandling af det nyfødte barn**

Behandling er en pædiatrisk specialiseret opgave i samarbejde med central blodbank og hæmatologisk afdeling.

*Diagnose:* Blodprøve fra navlesnor med henblik på sværhedsgrad af trombocytopeni, anti-HPA 1a antistoffer på trombocytter eller i plasma fra barn og fra kvinden. Ultralyd af cerebrum m.h.p. ICH (17).

*Behandling:* Trombocyttransfusion. Hvis muligt, og det ikke forsinker opstarten af behandling, gives trombocytter som er HPA-forligelige med mors trombocytter. Alternativt gives almindelig trombocyttsuspension som oftest giver god effekt (18). Trombocyttransfusionen kan suppleres med IVIG (17).

Resume af evidens	Evidensgrad (1a-IV)
Der er international konsensus omkring behandling med IVIG til HPA-immuniserede kvinder. Der er ikke konsensus omkring dosis og behandlings start under graviditeten.	2a

#### Tabel med kliniske rekommandationer

Rekommandation	Styrken af rekommandation (A-D)
HPA-immuniserede kvinder behandles med IVIG 1,2 g/kg fra uge 22. Behandling gentages derefter hver 3. uge frem til omkring uge 37-38, hvor barnet forløses.	B
Forløsning ved sectio anbefales i tidligere norske artikler. Det er ikke standard praksis i alle lande.	D

#### Litteratur søgningsmetode:

**Litteratur søgning afsluttet dato:** December 2016

**Databaser der er søgt i:** PubMed

**Sprogområde:** Dansk og engelsk.

**Søgetermer:** Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia, FNAIT OR neonatal alloimmune thrombocytopenia, NAIT AND diagnosis AND treatment AND immunoglobulin AND screening.

#### Skitsering af et program for screening af FNAIT

##### SPØRGSMÅL

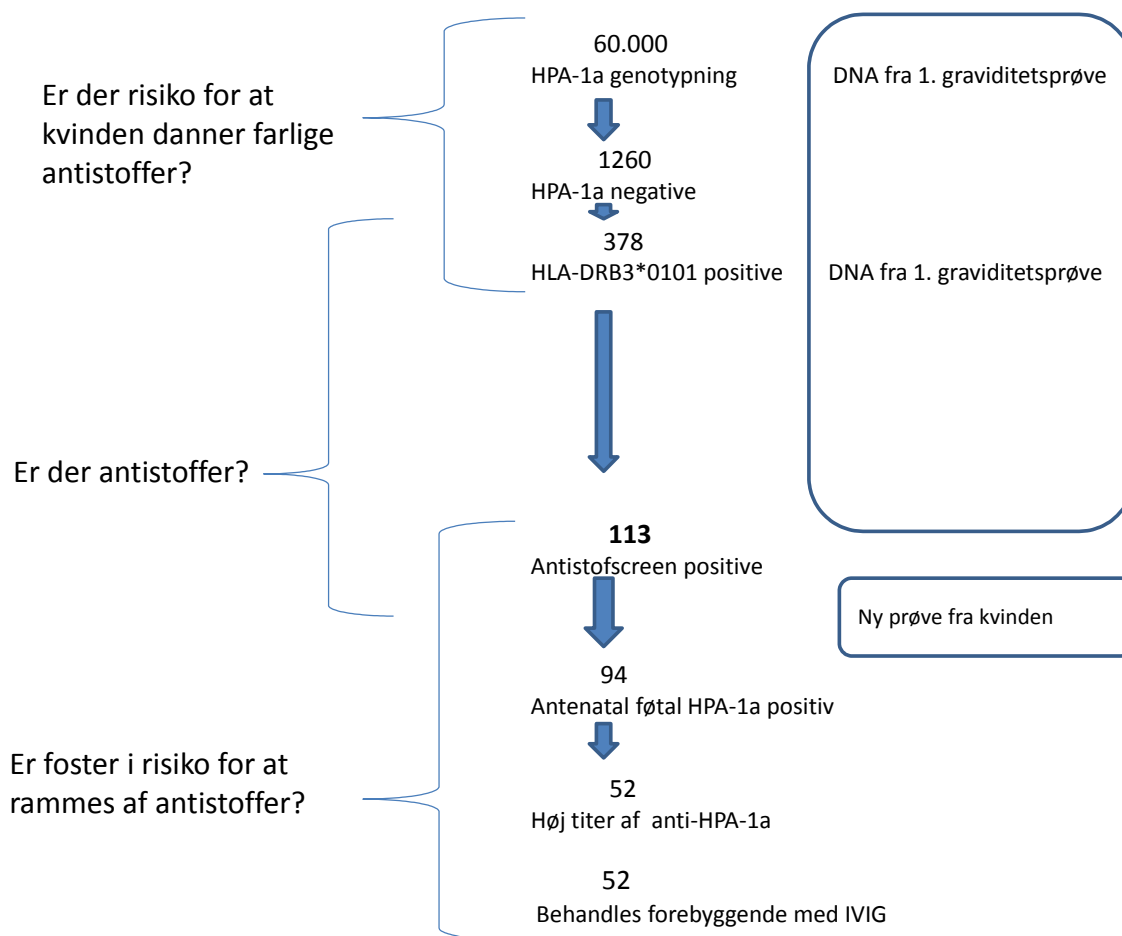
*Bør der initieres et screenings program for FNAIT ?*

Et program for screening kan integreres i den eksisterende svangre profylakses prøvetagning i 1. trimester til blodtypning og Rhesus profylakse. Den blodprøve, der allerede findes i blodbanken, vil kunne anvendes til bestemmelse af den gravides HPA-1a type, hendes HLA-DRB3\*0101 type, og evt. en første screening for forekomst af antistof, såfremt hun er negativ for HPA-1a og tillige positiv for HLA-DRB3\*0101. Ved forekomst af antistof vil man på en ny blodprøve fra kvinden kunne undersøge om fostrets trombocytter har typen HPA-1a. Det kan gøres med en såkaldt antenatal non-invasiv metode baseret på cellefrit føtalt DNA i kvindens plasma. Det er en direkte parallel til Rhesus profylaksen. Såfremt HPA-1a typen påvises hos fostret er der risiko for destruktion af fostrets trombocytter. Den skadelige virkning af kvindens antistof kan forebygges med intravenøst immunoglobulin til hende.

*Hvad svarer det til i antal i Danmark?*

Alle gravide (100 % eller 60.000) ville skulle testes for HPA-1a. Det kan gøres med en genetisk test baseret på DNA fra 1. trimester prøven. De 2,1 % - eller 1260 - der findes HPA-1a negative, skal videre testes for vævstypeantigenet HLA-DRB3\*0101. Cirka 30 % vil være positive for dette antigen. Disse ~ 0,63 % - eller 378 - af de gravide skal derpå testes for antistof mod HPA-1a. Den første antistof test kan foretages på den prøve, der allerede er brugt én gang til de indledende tests. Næste test, fx i uge 25, kræver en ny prøve, ligesom det er tilfældet hos RhD negative kvinder. Antistof kan forventes fundet hos 30 %, altså 0,194 % af de gravide – eller 113 kvinder. Den non-

invasive bestemmelse af føtal HPA-1a type vil vise at kun 94 gravide rent faktisk har et HPA-1a positivt foster svarende til 0,16 % af alle gravide. Af disse kan 45 % udelukkes fra forebyggende behandling baseret på at de har en meget lav koncentration (titer) af antistof mod HPA-1a (<3IU/mL). Resten, svarende til 0,09 % - eller 52 - vil blive sat i forebyggende behandling med IVIG. Nogle af disse vil allerede være kendte fra tidligere graviditet med barn født med trombocytopeni og vil allerede af den grund få forebyggende behandling.



**Figur 1.** Skitse af princippet for en forebyggende screening for risikograviditeter. Tallene angiver det anslåede antal kvinder, som findes ved en landsdækkende screening for forekomst af immunisering mod HPA-1a og efterfølgende får forebyggende behandling.

### **Pris /cost-effectiveness, QUALY**

Med en incidens af FNAIT på 1/1000 til 1/2500 gravide og 60.000 graviditeter i Danmark vil der være mellem 24 og 60 tilfælde af FNAIT i Danmark. Med en incidens af ICH på 1/10.000 vil der være 6 tilfælde om året. Effektiviteten af forebyggelsen med IVIG skønnes at være tæt på 100 %.

Den samlede pris for det skitserede analytiske arbejde er estimeret til 6 MIO KR per år.

Den samlede pris for forebyggelse med IVIG er anslået til 17 MIO KR.

Den samlede indsats vil derfor anslået koste 23 MIO KR per år.

Det skal her anføres at en del af denne udgift allerede afholdes idet alle gravide med en anamnestisk FNAIT problematik allerede i dag tilbydes den her skitserede forebyggende behandling. Et norsk arbejde har konkluderet at det er muligt at etablere et cost-effektivt nationalt screeningsprogram for NAIT (19).

### **Opfyldes WHO's kriterier for screening:**

De oprindelige kriterier er fra 1968 (20). Kriterierne er siden tilpasset bl.a. pga. ændrede teknologiske muligheder, herunder for genetisk screening, samt pga. en ændret holdning til screening generelt (21). FNAIT screening kan med fordel vurderes ud fra de reviderede kriterier (22):

(kriterier er anført på engelsk for at undgå ændring i mening ifm. uautoriseret oversættelse)

- 1. The screening programme should respond to a recognized need.*  
Det gør FNAIT screening (mulighed og behov for at forhindre en alvorlig tilstand, ICH).
- 2. The objectives of screening should be defined at the outset.*  
Det er tilfældet (mindske alvorlige komplikationer, primært ICH).
- 3. There should be a defined target population.*  
Det er tilfældet (alle gravide samt defineret risiko population (N=52))
- 4. There should be scientific evidence of screening programme effectiveness.*  
Der er ikke data fra nationale screeningsprogrammer. Der er evidens bag de enkelte elementer i screeningen.
- 5. The programme should integrate education, testing, clinical services and programme management.*  
[?]
- 6. There should be quality assurance, with mechanisms to minimize potential risks of screening.*

Det vil være indbygget i programmet (tilsvarende og med erfaring fra Rhesus screening).

7. *The programme should ensure informed choice, confidentiality and respect for autonomy.*

Det vil være indbygget i programmet (tilsvarende og med erfaring fra Rhesus screening).

8. *The programme should promote equity and access to screening for the entire target population.*

Det er tilfældet (alle gravide, ingen udgifter)

9. *Programme evaluation should be planned from the outset.*

Såfremt et screenings program initieres vil monitorering og evaluering af screeningsindsatsen blive evaluering som beskrevet nedenfor.

10. *The overall benefits of screening should outweigh the harm.*

Det vurderes at være tilfældet (numbers needed to treat er 12). Behandling med IVIG er forbundet med lav risiko og der antages en 100% beskyttelse mod ICH. Prisen er som anført ovenfor, og der vurderes at ville være cost-benefit ift. 6 færre tilfælde med ICH (23, 24).

Samlet er FNAIT screening i overensstemmelse med WHO's kriterier forudsat at man vurderer, at evidensen for de enkelte dele af screeningen lagt sammen opfylder kriterium 4 (*"There should be scientific evidence of screening programme effectiveness."*). Fordrer man resultater fra nationale screeningsprogrammer er FNAIT screening ikke i overensstemmelse med WHO's kriterier, idet et sådan ikke er gennemført.

### **Monitorering og evaluering ved indførelse af screening for FNAIT:**

Ud fra SSTs vejledning: "Anbefalinger vedrørende nationale screeningsprogrammer, november 2014"

#### Indikatorer:

- Effektmål:
  - Hvor mange kvinder i risiko (kvinder med HLA-1a NEG + HLA DRB3\*0101 POS og antistoffer samt HLA-1a POS fostre) identificeres ved screeningen? Hvor mange i høj vs. lavere risiko identificeres?
  - Hvor mange fostre/nyfødte identificeres med FNAIT efter implementering af screeningsprojektet? Er faldet som forventet?
  - Hvordan går det med børnene af de høj-risiko gravide som behandles med IVIG?
  - Rapportering af bivirkninger/uønskede virkninger ved behandling med IVIG hos mor og hos barn → plan for hvordan dette skal monitoreres/registreres.
- Procesmål:
  - Hvor stor en andel af gravide deltager i screeningen – hvad er tilslutningen?



- Overholdes tidsfrister og fastlagte intervaller for svar/ny kontrol/opstart af behandling af høj-risikogrupper?
- Sikring af data – samkøring af eksisterende registre.
- Løbende vurdering (og evt. justering) af screeningprogrammet og fremkomne data
- Ansvarsplacering for monitorering og kvalitetssikring. Nedsættelse af ansvarsgruppe.

*Note: Resultater sammenholdes med data fra rhesus programmet: Her kan bl.a. compliance til programmet undersøges, hvilket er gjort for det nye rhesus program (25).*

### **Etiske overvejelser**

Man vil ved indførelsen af en generel screening for HPA-1a negative gravide få mulighed for at identificere den nye gruppe af gravide, der er i risiko, men som ikke har en anamnese, der giver mistanke om alloimmun trombocytopeni. Med viden om at forebyggende behandling gavner gruppen, der tidligere har haft FNAIT, vil det være uetisk ikke at behandle den nye gruppe, endsiges at overveje randomiserede kontrollerede studier. Man ligestiller dermed den gruppe, der venter deres første et barn med FNAIT med den gruppe, der har fået et barn med sygdommen. Det kan indvendes at den foreslåede model ikke forebygger alle former for trombocytopeni, som for eksempel mod HPA-5b, HPA-1b og HPA-3a. Imidlertid vælger vi at forebygge mod det antigen der giver de alvorligste komplikationer.

### **Referencer:**

1. Ghevaert C, Campbell K, Walton J, Smith GA, Allen D, Williamson LM, et al. Management and outcome of 200 cases of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. *Transfusion*. 2007;47(5):901-10.
2. Burrows RF, Kelton JG. Fetal thrombocytopenia and its relation to maternal thrombocytopenia. *The New England journal of medicine*. 1993;329(20):1463-6.
3. Skogen B, Killie MK, Kjeldsen-Kragh J, Ahlen MT, Tiller H, Stuge TB, et al. Reconsidering fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia with a focus on screening and prevention. *Expert review of hematology*. 2010;3(5):559-66.
4. Bussel JB, Zabusky MR, Berkowitz RL, McFarland JG. Fetal alloimmune thrombocytopenia. *The New England journal of medicine*. 1997;337(1):22-6.
5. Kamphuis MM, Oepkes D. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: prenatal interventions. *Prenatal diagnosis*. 2011;31(7):712-9.
6. Crighton GL, Scarborough R, McQuilten ZK, Phillips LE, Savoia HF, Williams B, et al. 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 Obstet*. 2016:1-7.
7. Pacheco LD, Berkowitz RL, Moise KJ, Jr., Bussel JB, McFarland JG, Saade GR. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: a management algorithm based on risk stratification. *Obstetrics and gynecology*. 2011;118(5):1157-63.

8. Risson DC, Davies MW, Williams BA. Review of neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Journal of paediatrics and child health*. 2012;48(9):816-22.
9. Kamphuis MM, Paridaans N, Porcelijn L, De Haas M, Van Der Schoot CE, Brand A, et al. Screening in pregnancy for fetal or neonatal alloimmune thrombocytopenia: systematic review. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2010;117(11):1335-43.
10. Kamphuis MM, Paridaans NP, Porcelijn L, Lopriore E, Oepkes D. Incidence and consequences of neonatal alloimmune thrombocytopenia: a systematic review. *Pediatrics*. 2014;133(4):715-21.
11. Davoren A, Curtis BR, Aster RH, McFarland JG. Human platelet antigen-specific alloantibodies implicated in 1162 cases of neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Transfusion*. 2004;44(8):1220-5.
12. Kjeldsen-Kragh J, Killie MK, Tomter G, Golebiowska E, Randen I, Hauge R, et al. A screening and intervention program aimed to reduce mortality and serious morbidity associated with severe neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Blood*. 2007;110(3):833-9.
13. Spencer JA, Burrows RF. Feto-maternal alloimmune thrombocytopenia: a literature review and statistical analysis. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*. 2001;41(1):45-55.
14. Tiller H, Kamphuis MM, Flodmark O, Papadogiannakis N, David AL, Sainio S, et al. Fetal intracranial haemorrhages caused by fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: an observational cohort study of 43 cases from an international multicentre registry. *BMJ open*. 2013;3(3).
15. Delbos F, Bertrand G, Croisille L, Ansart-Pirenne H, Bierling P, Kaplan C. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: predictive factors of intracranial hemorrhage. *Transfusion*. 2016;56(1):59-66; quiz 58.
16. Tiller H, Husebekk A, Skogen B, Kjeldsen-Kragh J, Kjaer M. True risk of fetal/neonatal alloimmune thrombocytopenia in subsequent pregnancies: a prospective observational follow-up study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2016;123(5):738-44.
17. [www.paediatri.dk](http://www.paediatri.dk). vejledning Neonatal Trombocytopeni. Available from: [http://www.paediatri.dk/images/dokumenter/vejledning/2015/Neonatal\\_trombocytopeni\\_2015.pdf](http://www.paediatri.dk/images/dokumenter/vejledning/2015/Neonatal_trombocytopeni_2015.pdf).
18. Kiefel V, Bassler D, Kroll H, Paes B, Giers G, Ditomasso J, et al. Antigen-positive platelet transfusion in neonatal alloimmune thrombocytopenia (NAIT). *Blood*. 2006;107(9):3761-3.
19. Killie MK, Kjeldsen-Kragh J, Husebekk A, Skogen B, Olsen JA, Kristiansen IS. Cost-effectiveness of antenatal screening for neonatal alloimmune thrombocytopenia. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2007;114(5):588-95.
20. James Maxwell Glover Wilson GJ. Principles and practice of screening for disease / J. M. G. Wilson, G. Jungner. Geneva : World Health Organization. 1968(Public health papers ; no. 34).
21. Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp S, Dery V. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. *Bulletin of the World Health Organization*. 2008;86(4):317-9.
22. Husebekk A, Killie MK, Kjeldsen-Kragh J, Skogen B. Is it time to implement HPA-1 screening in pregnancy? *Current opinion in hematology*. 2009;16(6):497-502.
23. van den Akker ES, Oepkes D, Lopriore E, Brand A, Kanhai HH. Noninvasive antenatal management of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: safe and effective. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2007;114(4):469-73.

24. Van Der Lugt NM, Kamphuis MM, Paridaans NP, Figeo A, Oepkes D, Walther FJ, et al. Neonatal outcome in alloimmune thrombocytopenia after maternal treatment with intravenous immunoglobulin. *Blood transfusion = Trasfusione del sangue*. 2015;13(1):66-71.
25. Damkjaer MB, Perslev A, Clausen FB, Dziegiel MH, Jorgensen FS. Study of compliance with a new, targeted antenatal D immunization prevention programme in Denmark. *Vox sanguinis*. 2012;103(2):145-9.