



Arbets-och referensgruppen för perinatologi Perinatal-ARG

## ARG-rapport nr. 82

### Graviditetsimmunisering

#### Kapitel 11. Fetal Neonatal Alloimmun Trombocytopeni

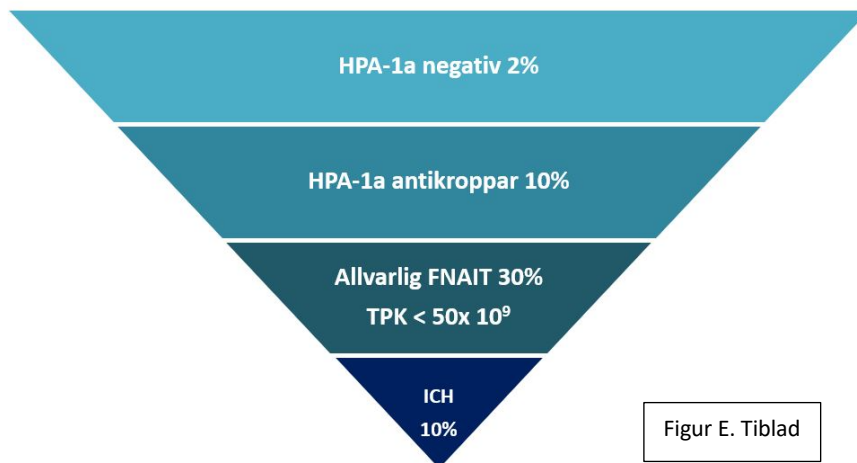
*G Ajne, E. Deschmann, E. Tiblad, A. Wikman*

Jävsdeklaration: Ingen av författarna har något jäv att deklarerera

Uppdaterat 2025-07-27

Motsvarande immunisering mot erythrocytantigen, så kan gravida kvinnor bli immuniserade mot trombocytantigen som uttrycks hos fostret. Trombocytimmunisering kan leda till fetal neonatal alloimmun trombocytopeni (FNAIT). Incidensen av FNAIT uppskattas till ungefär 1/1000-1500 av alla graviditeter, med kliniska symptom hos barnet varierande från inga symptom till blödning. De mest allvarliga fallen kan medföra intrakraniell blödning (ICH) och intrauterin eller neonatal död (1). Barn med intrakraniell blödning på grund av FNAIT löper stor risk för neurologiska handikapp eller perinatal död och utfallet är ofta sämre än vid andra orsaker till perinatal ICH. De vanligaste och svåraste fallen av FNAIT i kaukasisk befolkning orsakas av antikroppar mot human platelet antigen (HPA)-1a som uttrycks på fibrinogenreceptorn GPIIb/IIIa. Drygt 2 procent av kaukasisk befolkning har trombocyttyp HPA1b/1b och riskerar att utveckla anti HPA-1a antikroppar vid graviditet. Benägenhet att utveckla antikroppar mot HPA-1a är associerat med vävnadstypen *HLA-DRB3\*01:01*. Risken för immunisering efter födelse av ett barn som är HPA-1a positivt är estimerat till 13 procent för HPA-1a negativa (HPA-1b/1b) kvinnor som är *HLA-DRB3\*01:01* positiva, men bara 0,5 procent för kvinnor som saknar denna vävnadstyp (2). Anti-HPA-1a står för cirka 85 procent av alla fall av FNAIT, men antikroppar inom andra HPA system kan också orsaka FNAIT. För schematisk översikt, se Figur 1.

Figur 1 HPA-1a epidemiologi och komplikationsrisk



### Patofysiologi

Mycket är okänt vad gäller patofysiologi vid trombocytimmunsering. Till skillnad från erytrocytimmunsering som oftast inte är komplicerad vid första graviditeten, kan en allvarlig trombocytimmunsering med en intrakraniell blödning ske vid första graviditeten. Vid en allvarlig FNAIT är det hög risk även vid nästa graviditet (3). HPA-antigen uttrycks på olika funktionella trombocyt-receptorer och åtminstone HPA-1a (integrin  $\beta 3$ ) uttrycks även på endotelceller och trofoblaster. Modern exponeras för antigenet på trofoblaster eller vid fetomaternal blödning och utvecklar IgG antikroppar som passerar över placenta till fostret och bryter ner fostrets trombocyter. Antikropparna orsakar också apoptos av tidiga megakaryocyt progenitorer, vilket leder till minskad trombocytproduktion (4).

### Blödningskomplikationer

Trombocytopeni vid FNAIT kan vara allt från symtomfri till att leda till allvarliga blödningar, där ICH är den mest fruktade komplikationen. Majoriteten av de mest allvarliga intrakraniella blödningar sker redan under graviditeten, i andra eller tredje trimestern. Hälften av alla rapporterade allvarliga ICH till följd av FNAIT inträffar före graviditetsvecka 28. Data gällande upprepningsrisken av ICH i framtida graviditet är inte känd, men bedöms vara hög. Däremot om en föregående alloimmuniserad graviditet inte komplicerades av intrakraniell blödning, är risken att utveckla intrakraniell blödning i nästa graviditet betydligt lägre (0–7%).

### Diagnostik

För närvarande diagnostiseras FNAIT vanligen när ett barn föds med symptom på trombocytopeni, oftast petechier eller annan blödningsmanifestation. Andra orsaker till utredning kan vara misstanke om intrakraniell blödning vid prenatalt ultraljud eller fosterdöd med ICH eller annan organblödning, samt känd hereditet. Det diagnostiseras cirka tio fall per

år i Sverige, men FNAIT är underdiagnostiserat, då det inte finns någon screening implementerad. Enligt en norsk undersökning är det bara omkring 14 procent av alla FNAIT-fall som diagnostiseras (5,6). Översatt till svenska siffror motsvarar det cirka 70 fall per år. Allvarlig neonatal trombocytopeni (TPK < 50 ×10<sup>9</sup>/L) under de första levnadsdagarna hos i övrigt friska barn bör inge stark misstanke om FNAIT och leda till utredning. I ett maternellt blodprov påvisas antikroppar mot HPA-antigen, anti-HPA-1a eller andra antikroppar mot antigen inom HPA-5,-3, -2 eller -15 systemen. Moderns prov testas även mot faderns trombocyter, för att kunna upptäcka antikroppar mot lågincidensantigen. Modern och fadern genotypas för HPA. Även blodprov från barnet bör analyseras för antikroppar och genotyp HPA. För instruktion om provtagningen kan närmaste universitetslaboratorium kontaktas. Fall som inte kan utredas lokalt bör skickas till Klinisk Immunologi, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge. Den akuta antikropsundersökningen görs med Luminex teknik och besvaras samma eller påföljande vardag, detta inkluderar även antikropskoncentration som besvaras semikvantitativt som låg, medel och hög. Analysen upprepas med MAIPA, där test mot faderns trombocyter ingår. HPA-1a typning utförs akut med flödescytometri och upprepas efteråt med genomisk HPA-1a typning (RT-PCR). Övrig HPA typning görs som genotypning (RT-PCR).

Vid kommande graviditet testas modern för antikroppar i cirka graviditetsvecka 12. Om HPA-1a antikroppar påvisas kan icke invasiv diagnostik av fostrets genotyp utföras på maternell plasma. Metoden är i nuläget uppsatt vid några centra i Europa (t.ex. Amsterdam, Barcelona och Paris) och prov kan skickas dit enligt särskild instruktion. Om analysen utförs före graviditetsvecka 20 och analysen indikerar att fostret är HPA-1a negativ rekommenderas att nytt prov tas efter graviditetsvecka 20 för att bekräfta resultatet. Vid Karolinska är NGS metod (Next Generation Sequencing) för fostertypning av HPA validerad, och kommer att implementeras i slutet av år 2025. Detta inkluderar fler HPA system än HPA-1a.

Det finns stöd för att hög koncentration av anti-HPA-1a kan prediktera lågt trombocytvärde hos fostret (7). Semikvantitativ koncentration av anti-HPA-1a rapporteras rutinmässigt från Karolinska Universitetssjukhuset och kan vid en känd trombocytimmunisering följas under en graviditet.

Om en syster till en kvinna, som har fött ett barn med anti-HPA-1a associerad FNAIT, blir gravid, bör hon erbjudas typning för HPA-1a negativitet och riskbedömning för att utveckla anti-HPA-1a. Om hon är HPA-1a negativ bör hon undersökas för *HLA-DRB3\*01:01*. Om hon saknar denna vävnadstyp är risken för HPA-1a-immunisering 25 gånger lägre än om hon är positiv. Om hon skulle bilda antikroppar mot HPA-1a är antikropsnivån hos *HLA-DRB3\*01:01* negativa kvinnor låg och det är sällsynt att dessa kvinnor, även om de är immuniserade, föder barn med allvarlig FNAIT (8).

## Antenatal handläggning

Graviditeter med risk för FNAIT ska skötas på specialistmödravårdsmottagningar och fosterultraljud ska utföras vid fostermedicinsk enhet. Majoriteten av intrakraniella blödningar på grund av trombocytimmunisering inträffar antenalt och ofta redan i andra trimestern eller början av tredje. Så länge ett screeningprogram för att upptäcka trombocytantikroppar under graviditet inte är infört så kommer behandling att bli aktuellt för de kvinnor som tidigare har fött barn med trombocytopeni och/eller blödningsskomplikationer. Flera olika behandlingsalternativ med låg evidens har prövats för att förhindra komplikationer hos fostret och det nyfödda barnet. Intravenöst immunoglobulin (IVIG) ger ett gott skydd mot ICH vid FNAIT i de fall risken för detta är hög, trots att IVIG inte alltid höjer trombocytalen vid födelsen. Effekten av IVIG i normalriskfall, där kvinnan tidigare fött barn med trombocytopeni och mildare blödningar, men inte ICH, är inte vetenskapligt bevisad (9). Fetal trombocyttransfusion via cordocentes har använts tidigare men avråds ifrån idag, då risken för fetala komplikationer samt perinatal död är hög vid invasiva behandling när fostret är trombocytopen. Analys av antikropps nivåer rekommenderas i graviditetsvecka 12, 24 (före start av IVIG) samt i vecka 35. Den kliniska handläggningen utifrån antikropps nivåer är idag inte klarlagd, men är till gagn för framtida kunskap.

Utifrån de studier som är gjorda på IVIG och risk för ICH, rekommenderas följande strategi i Sverige:

- Vid anamnes på allvarlig fetal eller neonatal komplikation (intrakraniell blödning, IUSD, neonatal död) ges IVIG 1 g/kg maternell kroppsvikt/vecka från och med graviditetsvecka 12 fram till förlossning.
- Vid anamnes på tidigare barn med trombocytopeni och/eller lindrigare blödningsskomplikationer kan IVIG 0,5 g/kg maternell kroppsvikt/vecka från och med graviditetsvecka 24 fram till förlossning övervägas, men tydlig evidens för effekt av IVIG i dessa fall saknas.

Innan behandling initieras är det viktigt att utföra ett riktat fosterultraljud för att utesluta att intrakraniell eller annan fetal blödning redan skett. I de fallen ska högdos IVIG 1g/kg/vecka initieras. Ultraljudsundersökning bör upprepas var fjärde vecka under graviditeten. Tillväxtmätning ska göras vid varje undersökning, samt bedömning av fosterhjärnan. Det finns en viss association mellan FNAIT och tillväxthämning hos fostret, då HPA antikroppar också kan orsaka placentopatologi (10). Placenta bör skickas för histopatologisk undersökning.

Ingen säker evidens finns för förlossningssätt vid FNAIT. Bedömning får göras utifrån obstetrisk anamnes, men med låg tröskel för planerat kejsarsnitt. Om allvarigare blödningsskomplikation såsom ICH i anamnes eller hos det väntade barnet bör förlossning ske med kejsarsnitt. Om vaginal förlossning planeras vid lindrigare fall och hos omfödelska bör

instrumentell förlossning och skalpprovtagning undvikas. Förlossning ska planeras i graviditetsvecka 37-38.

Inför förlossning bör kontakt tas med Transfusionsmedicin för att planera tillgänglighet av riktade (matchade) trombocyter till nyfött barn. Ofta behöver trombocytgivare kallas in och färska trombocyter kan förvaras i en vecka. Kommunikation krävs mellan ansvarig obstetriker/fostermedicinare, neonatolog och transfusionsmedicin. Vid känd trombocytimmunsiering ska följande prover tas i navelsträngsblod i samband med förlossning: Hb, TPK, prov för trombocyttypning samt eventuellt antikroppskvantifiering (2 EDTA rör).

Nipocalimab är ett nytt läkemedel som är en Fc receptorblockerare, vilken effektivt minskar överföringen av IgG antikroppar från den gravida kvinnan till fostret. Nipocalimab har utvärderats i en fas 2 studie vid tidig svår erythrocytimmunsiering. Studien utfördes på ett litet antal studiepersoner, men visade på god effekt definierat som minskad risk för svår HDFN och transfusionsbehov, utan stora risker för kvinnan eller barnet (11). Nipocalimab utvärderas nu också i en större kontrollerad randomiserad studie – FREESIA-1 (Clinicaltrials.gov Id NCT06449651) - på gravida kvinnor med anamnes på FNAIT i föregående graviditet. Sverige ingår i studien via Karolinska Universitetssjukhuset.

### Screening

Eftersom det kan bli allvarliga konsekvenser vid en trombocytimmunsiering och då FNAIT oftast upptäcks när trombocytopeni eller blödningskomplikationer redan uppstått, så pågår i flera länder diskussioner om rutinmässig HPA-1a typning bör ingå som en del av den generella provtagningen i mödravården. Större prospektiva populationsbaserade screeningstudier pågår. Syftet är att identifiera gravida kvinnor där barnet riskerar att drabbas av FNAIT. Argumentet mot screening är att man hittills inte har kunnat erbjuda effektiv profylax eller evidensbaserade behandlingsalternativ, samt att det saknas pålitliga metoder för att identifiera den högriskgrupp som skulle ha nytta av antenatal behandling. Aktiv forskning pågår inom detta område. Det finns pågående kliniska studier av anti-HPA-1a IgG, motsvarande RhD profylax (9).

#### **FAKTARUTA 1. IVIG behandling**

- Liten risk för njursvikt och tromboemboli – adekvat vätsketillförsel innan IVIG-infusionen startar och långsam infusionstakt.
- Det finns ett fåtal rapporter om anafylaxi samt aseptisk meningit. Noggrann övervakning vid första infusionstillfället och långsam takt till en början. Följ instruktioner i FASS vad gäller övervakning och infusionstakt.
- Försiktighet vid diabetes – kontroll av blodsocker efter infusion hos diabetiker.
- Kontroll av blodtryck och puls före och efter infusion.

## FAKTARUTA 2. Förlossning vid känd FNAIT

- Förlossning bör ske i graviditetsvecka 37 – 38.
- Kejsarsnitt utförs vid anamnes på tidigare graviditeter med allvarlig blödningskomplikation så som ICH eller inre blödningar, alternativt antenatalt diagnosticerad blödning hos et väntade barnet.
- Vid vaginal förlossning bör skalpelektrod, skalpprov och instrumentell förlossning undvikas.
- Navelsträngsprov tas för analys av: Hb, TPK, prov för trombocyttypning samt eventuell antikroppsquantifiering (2 EDTA rör). Ev. prov direkt från barnbet ordinerar av barnläkare.
- Riktade (matchade) trombocyter bör beställas cirka en vecka innan planerad förlossning.
- Placenta bör skickas för histopatologisk undersökning med frågeställning infarkter, arteriopati?

### Neonatal behandling

Definition av neonatal trombocytopeni är  $TPK < 150 \times 10^9/L$  och allvarlig neonatal trombocytopeni  $TPK < 50 \times 10^9/L$ .

Vid trombocytopeni hos nyfödda barn måste alltid den kliniska symptombilden vägleda behovet av att utesluta icke-immunmedierade orsaker till trombocytopeni såsom: sepsis, disseminerad intravasal koagulation (DIC), kongenitala virusinfektioner, grav intrauterin tillväxthämning, blödningar, stora hemangiom, trombos (särskilt njurvenstrombos), läkemedel och metabola sjukdomar.

Alla barn med  $TPK < 50 \times 10^9/L$  utan annan förklaring bör utredas eftersom man då diagnostiserar cirka 90 procent av de fall av trombocytopeni som orsakas av FNAIT. Med lägre gränsvärde missas många och därmed minskar möjligheten att förhindra att komplikationer uppstår vid kommande graviditeter. Symptom på allvarlig blödningsbenägenhet vid neonatal trombocytopeni omfattar petekier, hematom, slemhinneblödningar och intrakraniella blödningar. Merparten av ICH sker redan intrauterint. Därefter är risken för ICH störst i anslutning till förlossningen och efter förlossningen uppstår de flesta blödningarna inom de första 96 timmarna. Hjärnblödningen vid trombocytopeni är ofta parenkymatös snarare än intraventrikulär, vilket ökar risken för bestående skador. Ultraljud hjärna bör alltid göras inom 24 timmar vid allvarlig trombocytopeni,  $TPK < 50 \times 10^9/L$ .

### Provtagning vid misstanke om immunmedierad trombocytopeni

- För instruktion om provtagningen kan närmaste universitetslaboratorium kontaktas.
- För utredning på speciallaboratorium, Karolinska krävs prover på mor (5-10 mL EDTA-rör) och far (5 mL EDTA-rör) samt även på barnet (1 mL EDTA); kontaktinformation: se Faktaruta 4. Akutsvar ges inom ett dygn (vardagar).

### *Handläggning vid antenatalt verifierad FNAIT*

- TPK, Hb, samt eventuellt prov för trombocyttypning från navelsträngsblod. Följ därefter TPK minst 2 ggr/dygn.
- Förbered för trombocyttransfusion. Kontakta transfusionsmedicin innan planerad förlossning/under pågående förlossningsarbete i tidigt skede. Förstahandsvalet är matchade kompatibla trombocyter. Ifall kompatibla trombocyter inte finns tillgängliga, ska ej matchade trombocyter ges för att undvika fördröjning av transfusionen.
- Beredskap för intravenöst immunoglobulin (IVIg).
- Barnläkarbedömning snarast postpartum.
- Ultraljud hjärna snarast, senast inom 24 timmar efter födelsen.

Det saknas evidens när det gäller optimala transfusionsgränser vid trombocytopeni hos i övrigt välmående nyfödda fullgångna barn i syfte att reducera blödningsrisk och mortalitet under nyföddhetsperioden. Vid antikroppsmedierad trombocytopeni kan TPK förväntas falla snabbt och därmed rättfärdiga en mer proaktiv hållning. En nyligen rapporterad systematisk översikt om postnatal behandling av FNAIT rekommenderar TPK  $25 \times 10^9/L$  som transfusionsgräns för barn utan ICH eller med syskon med FNAIT utan ICH dvs. standard-risk FNAIT graviditet och TPK  $50 \times 10^9/L$  för barn med ICH eller med syskon med FNAIT som hade ICH dvs. högrisk FNAIT graviditet (10), vilket också anges här (se nedan), men det är alltid en individuell helhetsbedömning av situationen, med riskfaktorer och förekomst av blödningstecken, snarare än det absoluta TPK värdet som bör vara vägledande (11, 12).

Behandling med IVIg och/eller kortikosteroider som tillägg till transfusion av trombocyter används också, men det saknas evidens för att denna behandling har effekt. Om IVIg ges utöver trombocyttransfusion, med syfte att höja patientens egen trombocytnivå och att skydda transfunderade trombocyter, så ska det ges i dos 1 g/kg/dag i två dagar.

- Alla misstänkta fall av FNAIT ska, utan att vänta på resultaten av utredningen, behandlas som FNAIT.
- Allvarlig trombocytopeni med TPK  $25 - 50 \times 10^9/L$  utan tecken till blödning: analys av TPK 2 gånger per dygn eftersom TPK kan förväntas falla efter födelsen.
- Om TPK  $<25 \times 10^9/L$  eller TPK  $<50 \times 10^9/L$  och tecken till blödningsbenägenhet, ICH, eller syskon med FNAIT som hade ICH: trombocyttransfusion. Förstahandsvalet är matchade kompatibla trombocyter. Ifall kompatibla trombocyter inte finns tillgängliga, ska ej matchade trombocyter ges för att undvika fördröjning av transfusionen.
- Om verifierad ICH: trombocyttransfusion, vid behov upprepat, med målet att hålla TPK  $> 50 \times 10^9/L$  i 7 dygn
- Handskas försiktigt med barnet, minimera invasiva åtgärder och undvik intramuskulära injektioner.

### *Trombocyttransfusion*

Dosering: 10 (-15) mL/kg, ges i normalfallet på en timme. Kan behöva upprepas för att uppnå effekt. Trombocyt koncentrat består av trombocyter som slammats upp i plasma och en särskild näringslösning. De fungerande trombocyterna syns som vita slöjor, "änglahår" i vätskan. Trombocyter ska aldrig sprutas för hand på grund av risk för högt tryck och trombocyt aggregation. Trombocyt koncentrat kan ges i venös infart och ska alltid administreras ensamt. Trombocyter som saknar det antigen som modern är immuniserad mot är det optimala alternativet, men vanligtvis finns inte det i lager på blodcentralen. När det gäller antikroppar mot HPA-1a finns typade HPA-1a negativa givare som kan kallas in, men det är oftast inte möjligt förrän nästa dag, och trombocyt koncentrat ska produceras och testas innan de kan lämnas ut. Trombocyter som saknar det antigen som modern är immuniserad mot ger högre TPK stegring än trombocyter från slumpmässiga givare. Den rutin som rekommenderas och vanligen används är att man ger trombocyter från befintligt lager i det akuta läget och kallar in en typad givare. ***Transfusion av trombocyter ska aldrig fördröjas i väntan på kompatibla trombocyter.***

### *Uppföljning av barn vid FNAIT:*

Det vanliga är att trombocytopenin går i regress och TPK stabiliserar sig på en normal nivå inom en till två veckor, men i sällsynta fall kan trombocytopenin kvarstå upp till åtta veckor. Det är viktigt att följa TPK tills värdena är normaliserade och stabila utan behandling. Vid ultraljudsverifierad intrakraniell blödning bör kompletterande utredning med MR hjärna göras inom första levnadsmånaden. Informera om handläggning vid eventuella efterföljande graviditeter.

#### **FAKTARUTA 3.**

- Vid neonatal trombocytopeni utan annan känd orsak och TPK  $<50 \times 10^9 /L$  bör utredning FNAIT göras.
- Vid misstänkt FNAIT hos nyfödd: prover tas på mor (5-10 mL EDTA rör) och far (5 mL EDTA rör), helst även på barnet (1 mL EDTA rör) och skickas till Klinisk immunologi F79, Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge, 141 86 Stockholm, växel 08 – 12380000, dir. 08 – 12387906.
- TPK  $<25 \times 10^9 /L$  eller TPK  $< 50 \times 10^9 /L$  och tecken till blödningsbenägenhet, ICH eller syskon med FNAIT som hade ICH: trombocyttransfusion. Kontakta transfusionsmedicin för diskussion om val av trombocyter/om kompatibla trombocyter finns tillgängliga.
- Vid tidigare känd trombocytimmunsiering ska den gravida kvinnan remitteras i första trimestern till specialistmödravård för planering av graviditeten och dess handläggning.

#### **FAKTARUTA 4. Klinisk immunologi F79, Karolinska universitetssjukhuset**

Diagnostiken görs akut dagtid, vardagar på avdelningen för Klinisk immunologi F79, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge och akutsvar ges samma dag.

Klinisk immunologi F79, Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge, 141 86 Stockholm, växel 08 – 12380000, dir. 08 – 12387906.

## Referenser

1. Peterson JA, McFarland JG, Curtis BR et al. Neonatal alloimmune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis and management. *Br J Haematol* 2013; 161: 3-14.
2. Kjeldsen Kragh J, Olsen KJ. Risk of HPA-1a-immunization in HPA-1a-negative women after giving birth to an HPA-1a-positive child. *Transfusion* 2019; 59: 1344-52.
3. Bussel JB, Vander Haar EL, Berkowitz RL. New developments in fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Am J Obstet Gynecol* 2021; **225**: 120–27.
4. Liu ZJ et al., Suppression of in vitro megakaryopoiesis by maternal sera containing anti-HPA-1a antibodies." *Blood* **126**(10): 1234-1236.
5. Kjeldsen-Kragh J, Killie MK, Tomter G, et al. A screening and intervention program aimed to reduce mortality and serious morbidity associated with severe neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Blood* 2007; 110: 833-9.
6. Tiller H, Killie MK, Skogen B, et al.: Neonatal alloimmune thrombocytopenia in Norway: poor detection rate with nonscreening versus a general screening programme. *BJOG* 2009; 116: 594-8.
7. Kjaer M, Bertrand G, Bakchoul T et al. Maternal HPA-1a antibody level and its role in predicting the severity of Fetal/Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia: a systematic review. *Vox Sang* 2019;114:79-94.
8. Kjeldsen-Kragh J, Fergusson D, Kjaer M, et al. Fetal and Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia: A systematic review and meta-analysis of the impact of HLA-DRB3\*01:01 on neonatal outcome in HPA-1a immunized women. *Transfusion*. 2019;59, Suppl. S3:131A.
9. Kjeldsen-Kragh J, Bein G, Tiller H. Pregnant women with low risk of having a child with fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia do not require treatment with intravenous immunoglobulin. *J Clin Med*. 2023 Aug 24;12(17):5492.
10. Stam W, Wachholz GE, de Pereda JM et al. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: Current pathophysiological insight and perspective for future diagnostics and treatment.
11. Moise KJ Jr, Ling LE, Oepkes D. Nipocalimab in Early-Onset severe hemolytic disease of the fetus and newborn. *N Engl J Med*. 2024 Aug 8;391(6):526-537.
12. Pothof R, van den Akker-van Marle EM, de Vos TW, et al. Rising to the challenge: an international Delphi consensus study on fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Lancet Haematol* 2025; 12: e304-11.
13. De Vos TW, Winkelhorst D, Árnadóttir V, et al. Postnatal treatment for children with fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Haematol* 2022; Nov;9(11):e844-e853.
14. Lieberman L, Greinacher A, Murphy MF et al. Fetal and Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia: recommendations for evidence-based practice, an international approach. *Br J Haematol* 2019;185:549-62.