



Det helsevitenskapelige fakultet

Hva vet vi om risikofaktorer for hjerneblødning ved FNAIT?

En systematisk litteraturgjennomgang med fokus på kliniske risikofaktorer

Charlotte Knutsen Sejrup

Masteroppgave i Profesjonsstudiet i medisin MED 3950 juni 2022

Hovedveileder: Maria Therese Ahlén, forsker ved Nasjonal behandlingstjeneste for avansert trombocytimmunologi, Laboratoriemedisin, UNN

Biveileder: Heidi Tiller, overlege ved Kvinneklinikken UNN og professor ved forskningsgruppe for Kvinnehelse og perinatologi og Institutt for klinisk medisin, UiT Norges arktiske universitet

Forord

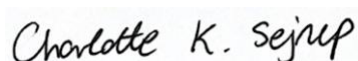
Hensikten med denne oppgaven er å kartlegge hvordan tilfeller av hjerneblødning ved føtal og neonatal alloimmun trombocytopeni (FNAIT) beskrives i litteraturen. Fokuset er to-delt: I hvilken grad beskrives kliniske karakteristika i slike tilfeller, og kan man finne informasjon som kan peke mot hittil ikke-identifiserte kliniske risikofaktorer for hjerneblødning.

Min interesse for dette feltet oppsto tidlig på medisinstudiet da problemstillinger tilknyttet svangerskapsimmunologi ble tatt opp. Det er interessant hvordan moren i noen svangerskap utvikler en immunrespons mot fremmede antigener fra fosteret, og at dette kan ramme fosteret på ulike måter avhengig av antistoffenes spesifisitet. Grunnen til at jeg finner immunisering mot trombocytter spesielt interessant er at det enda er store kunnskapshull i forbindelse med dette, og at det derfor foregår mye ny og spennende forskning på feltet. Per i dag er det ingen screening for tilstanden i svangerskapet, og FNAIT diagnostiseres derfor hovedsakelig etter at et foster eller en nyfødt allerede er påvirket av tilstanden. Videre kan det førstefødte barnet med FNAIT også ha alvorlig sykdom, i motsetning til eksempelvis hemolytisk sykdom hos foster og nyfødt (HDFN) som skyldes immunisering mot erytrocytter, og som typisk blir verre i påfølgende svangerskap. Forståelsen for temaet blir stadig bredere, og jeg gleder meg til å følge med på om det i fremtiden blir etablert et suksessfullt program for screening, overvåkning og intervensjon, og ikke minst en effektiv immuniseringsprofylakse.

Arbeidsprosessen med denne oppgaven startet i løpet av høsten 2020 og ble fullført våren 2022. Å jobbe med dette temaet har gitt meg muligheten til å lære mer om immunisering mot trombocytter i svangerskap, og prosessen har gitt meg mye verdifull innsikt og kunnskap som jeg skal ta med meg videre i fremtidig arbeid i legeyrket.

Jeg vil takke veilederne mine, forsker Maria Therese Ahlén og professor Heidi Tiller, for god hjelp og konstruktive tilbakemeldinger.

Charlotte Knutsen Sejrup



28.05.22

Innholdsfortegnelse

Forord	1
Sammendrag	3
Forkortelser	4
Innledning.....	6
Metode.....	11
Søkestrategi	11
Inklusjons-/eksklusjonskriterier	11
Ekstraksjon av data.....	12
Statistikk.....	13
Resultater.....	13
Case-reports.....	13
Laboratoriekarakteristika i ICH affiserte svangerskap.....	14
Kliniske karakteristika i ICH affiserte svangerskap.....	14
Observasjonsstudier og RCTs	18
Laboratoriekarakteristika i ICH affiserte svangerskap.....	18
Kliniske karakteristika i ICH affiserte svangerskap.....	18
Diskusjon.....	21
Konklusjon	25
Referanseliste	26
Tabeller.....	35
Figurer	42
Vedlegg	45

Sammendrag

Bakgrunn: Føtal og neonatal alloimmun trombocytopeni (FNAIT) er en tilstand der inkompatibilitet mellom føtale og maternelle blodplateantigener fører til dannelse av maternelle alloantistoffer som resulterer i føtal og neonatal trombocytopeni. Det er ingen etablert screening for FNAIT og tilstanden oppdages typisk etter at et foster/nyfødt er affisert. Hjerneblødning (ICH) grunnet FNAIT er sjeldent, men har høy morbiditet og mortalitet. Gjentakelsesrisikoen for ICH i neste svangerskap anslås å være høy, og det vil derfor være gunstig å identifisere de med økt risiko for ICH i neste svangerskap, for å tilrettelegge overvåkning og behandling. Hittil er ingen spesifikke kliniske karakteristika ved mor, foster eller svangerskapshistorikk utover tidligere barn med ICH etablert som gode prediktorer for ICH ved FNAIT. Formålet med oppgaven er å kartlegge hvordan tilfeller av ICH ved FNAIT beskrives i litteraturen. Fokuset er to-delt: I hvilken grad beskrives kliniske karakteristika i slike tilfeller, og kan man finne informasjon som kan peke mot hittil ikke-identifiserte kliniske risikofaktorer for ICH.

Metode: Det ble gjort en systematisk litteraturgjennomgang av artikler publisert fra og med år 1990. Et strukturert litteratursøk i databasene Medline og Embase ble gjort for å finne litteratur som inkluderer tilfeller av FNAIT-indusert ICH i materialet. Spesifikke MeSH-termer og søkeord ble kombinert for å finne relevant litteratur.

Resultater: I litteraturen generelt og i observasjonsstudier/RCTs spesielt var det mangelfull klinisk beskrivelse av ICH tilfeller grunnet FNAIT. Blant ICH affiserte svangerskap der data var oppgitt, var 74 % av kvinnene førstegangsfødende og 55 % var primigravida. Guttebarn var overrepresentert blant ICH tilfellene (64 %) og de fleste som var liten for gestasjonsalder (SGA) var gutter (78 %).

Fortolkning: Litteratursøk er et viktig redskap for å identifisere mulige nye prediktorer for ICH ved FNAIT, men det er et behov for bedre klinisk beskrivelse av ICH tilfeller.

Forkortelser

FNAIT – Føtal og neonatal alloimmun trombocytopeni

HDFN – Hemolytic disease fetus and newborn

ICH – Intracranial hemorrhage (norsk: hjerneblødning)

IVIG – Intravenøs immunoglobulin

IUT – Intrauterin platetransfusjon

IgG – Immunoglobulin G

FcRn – neonatal Fc-reseptor

SNP – Single nucleotide polymorphism

HPA – Human platelet antigen

GPIIIa / GPIIb/IIIa – Glykoprotein IIIa / Glykoprotein IIb/IIIa

MHC – Major histocompatibility complex

TGF- β – Transforming growth factor- β

VEGFR-2 – Vascular endothelial growth factor receptor-2

sFlt1 – Soluble fms-like tyrosine kinase 1

PlGF – Placental growth factor

VEGF – Vascular endothelial growth factor

MAIPA – Monoclonal antibody immobilization of platelet specific antigen assay

IUFD – Intrauterine fetal demise/intrauterin fosterdød

AGA – Appropriate for gestational age

SGA – Small for gestational age

LGA – Large for gestational age

FGR – Fetal growth restriction

IUGR – Intrauterine growth restriction

KI – Konfidensintervall

IVF – In vitro fertilisering

GBS – Gruppe B streptokokker

RDS/IRDS – Respiratory distress syndrome / Infant respiratory distress syndrome

Innledning

Føtal og neonatal alloimmun trombocytopeni (FNAIT) er en tilstand der inkompatibilitet mellom maternelle og føtale trombocytter fører til dannelse av maternelle alloantistoffer som resulterer i føtal og neonatal trombocytopeni. FNAIT kan oppstå hvis føtale trombocytter har et paternelt antigen som moren mangler, slik at det dannes maternelle immunoglobulin G (IgG) antistoffer mot det «fremmede» antigenet. IgG transporteres aktivt over placenta etter binding til neonatal Fc-reseptor (FcRn), og kan videre føre til trombocytopeni gjennom opsonisering av føtale trombocytter med påfølgende destruksjon. In vitro ses også suppressjon av megakaryocytopoiesen når spesifikke alloantistoffer er til stede (anti-HPA-1a) (1).

På overflaten av trombocytter er det en rekke reseptorer, i form av glykoproteiner. Ulike polymorfe former av glykoproteiner dannes som resultat av posisjonsbestemte enbasevariasjoner i DNA (single nucleotide polymorfism, SNP). På den måten oppstår endring i aminosyresekvensen til glykoproteiner og det dannes ulike humant plateantigen (HPA) epitoper. Det er hittil identifisert 35 ulike HPA-er på glykoproteinkomplekser på trombocyttenes overflate (2), og blant disse har det bi-alleliske HPA-1 systemet størst klinisk relevans. Bokstavene «a» og «b» brukes for å beskrive frekvensen av allovariantene der «a» forekommer hyppigere enn «b». Føtal HPA-1a er årsak til rundt 80 % av FNAIT tilfellene i kaukasiere, mens HPA-5b er årsak til rundt 10 % av tilfellene. Genetiske variasjoner mellom etniske populasjoner gjør at insidensen av ulike HPA-alloantistoffer varierer. Eksempelvis ses antistoffer mot HPA-5b og HPA-4b hyppigst som årsak til FNAIT blant asiater (1, 3). Flere studier har vist en sammenheng mellom økende antistoffnivå og alvorlighetsgrad av trombocytopeni, blant annet for anti-HPA-1a (4) og anti-HPA-5b (5). Selv om det er etablert kunnskap at typer av alloantistoffer som hyppigst forårsaker FNAIT varierer mellom etniske populasjoner, så er det uvisst om variasjoner mellom etniske grupper ellers kan påvirke risikoen for hjerneblødning (ICH) ved FNAIT.

HPA-1a sitter på det ekstracellulære domenet til β_3 integrin (GPIIIa), og dannes som resultat av aminosyren leucin i posisjon 33, til forskjell fra prolin (HPA-1b). β_3 integrinet danner hovedsakelig heterodimer med α_{IIb} (fibrinogenreseptor GPIIb/IIIa) og i lavere grad med α_v (vitronectin reseptor) på blodplater. $\alpha_v\beta_3$ -komplekset finnes derimot også på andre typer celler som spermatozoa, trofoblaster og endotelceller. Det har blitt påvist ulike subtyper av HPA-1a antistoffer: anti- $\alpha_{IIb}\beta_3$, anti- $\alpha_v\beta_3$ og anti- β_3 , der alle gjenkjenner HPA-1a, men kan være kompleksspesifikke (6, 7). Maternell sensitisering for føtalt HPA skjer, så vidt vi vet per

i dag, oftest i forbindelse med fødsel, der føtale trombocytter kommer over i mors sirkulasjon, men det kan også skje i løpet av ellers ukompliserte svangerskap. Fordi føtale trofoblaster også uttrykker integrin β_3 , og fordi størstedelen av antistoffene er mot HPA-1a, så antas også at immunisering kan skje gjennom kontakt med føtale trofoblaster i svangerskapet (3), men kunnskapen om immuniseringsmekanismene omkring blodplatealloimmunisering er fremdeles ikke komplett.

Vi vet at ca. 2 % av kaukasiske kvinner er HPA-1a negative (HPA-1b/b) og gravide kvinner med denne blodplatetypen har dermed risiko for alloimmunisering. På den annen side er antigen inkompatibilitet alene ikke tilstrekkelig for å indusere en immunrespons hos mor, da kun 10 % av HPA-1 inkompatible svangerskap resulterer i sensitisering, og videre 30 % som resulterer i alvorlig FNAIT med platetall under $50 \times 10^9/L$ (8). Noe av forklaringen på denne diskrepansen er at tilbøyeligheten til å skape en immunrespons mot HPA-1a er assosiert med major histocompatibility complex (MHC) alleler. Det er en sterk assosiasjon mellom HPA-1a alloimmunisering og uttrykk av *HLA-DRB3*01:01*, da over 90 % av HPA-1a negative kvinner som produserer HPA-1a antistoffer uttrykker denne allelevarianten (9). Immunrespons mot HPA-1a hos HPA-1a negative kvinner promoterer gjennom optimal presentasjon av HPA-1a peptidet i gropen på *DRB3*01:01* molekylet (10).

FNAIT er den vanligste årsaken til alvorlig trombocytopeni i ellers friske nyfødte. Tilstanden rammer 1 av 1000-2000 svangerskap (11) og diagnostiseres ofte etter fødsel av et ellers friskt barn med hudblødninger i form av petekkier, purpura eller ekkymoser. Tilstanden kan også avdekkes etter tilfeldig påvist trombocytopeni der blodprøve tas av andre årsaker. FNAIT har et variabelt klinisk forløp, men i de fleste tilfeller er det spontan normalisering av trombocytopeni over 1-16 uker etter fødsel (12). Eksempler på maternelle forhold som kan være årsak til trombocytopeni hos nyfødte generelt er immunologisk trombocytopeni, placentainsuffisiens (svangerskapshypertensjon, preeklampsi, intrauterin vekstrestriksjon), infeksjon og medikamentbruk (13).

Den mest fryktede komplikasjonen av FNAIT er ICH, som er rapportert å forekomme i 7-26 % av FNAIT-tilfeller (14-17). 80 % av ICH skjer in utero og majoriteten (54 %) før svangerskapsuke 28 (18). Det er anslått at det førstefødte barnet affiseres i rundt 60 % av tilfellene (18, 19), og klinisk utfall av ICH ved FNAIT er ofte mer alvorlig enn neonatal ICH av andre årsaker (18). FNAIT er en alvorlig tilstand med høy morbiditet og mortalitet, eksempelvis anslås det at konsekvenser er nevrologisk dysfunksjon i 20 % og død i 10 % av

tilfellene (14). For tilfeller av FNAIT-indusert ICH er det anslått at totalt 80 % av tilfellene får konsekvenser i form av enten alvorlig neurologisk sekvele eller perinatal død (19).

Prenatale cerebrale lesjoner som kan tyde på ICH og som man kan se ved ultralydundersøkelse inkluderer intraparenchymal blødning, intraventrikulær blødning, posthemorragisk hydrocephalus og posthemorragiske cystiske lesjoner (20). Ved ICH som skyldes FNAIT vil funn ved ultralydundersøkelse variere avhengig av blødningens lokalisasjon og debut. En retrospektiv kohortstudie (18) av ICH tilfeller grunnet FNAIT fant at de fleste tilfellene av ICH som oppsto i tredje trimester eller etter fødsel var intraparenchymal, mens majoriteten av ICH som oppsto i siste del av andre trimester var intraventrikulær/periventrikulær.

Generelt har trombocytopeni vært ansett som årsaken til ICH ved FNAIT, men nyere forskning belyser at forstyrret angiogenese og karskade sammen med trombocytopeni som følge av anti-HPA-1a antistoffenes direkte påvirkning på endotel muligens kan forklare hoveddelen av FNAIT-assosiert ICH. Rasjonalet bak det er at HPA-1a antistoffer inhiberer angiogene signaler, induserer endotelcelle apoptose og reduserer kartetthet i affiserte hjerner og retina. Det er et økende fokus på subtyper av anti-HPA-1a antistoffer og betydningen av disse som mulige prediktive faktorer for ICH hos fosteret. Man antar at spesielt anti- $\alpha\beta 3$, som finnes på blant annet trofoblaster og endotelceller, har en viktig rolle i FNAIT-assosiert ICH (6, 7, 21). Angiogenesen i hjernen er omfattende mellom svangerskapsuke 19-24 (22), og integrin $\alpha\beta 3$ er involvert i utvikling av blodkar (23). $\alpha\beta 3$ -mediert adhesjon til ekstracellulær matriks er viktig for vekst og overlevelse av endotelceller. Dermed kan forstyrrelser indusere apoptose og nedsette angiogenese (24). Videre er utvikling av blodkar i hjernen avhengig av samarbeid mellom endotelceller og perivaskulære astrocytter (25), og i denne prosessen spiller $\alpha\beta$ integriner en viktig rolle i å regulere aktivering av TGF- β (transforming growth factor- β) og uttrykk av viktige gener for differensiering og stabilisering av blodkar (6). Integrin $\alpha\beta 3$ samarbeider også med VEGFR-2 (vascular endothelial growth factor receptor-2) i pro-angiogen signalering (26).

I tillegg til ICH har også påvirket placenta-funksjon og redusert fødselsvekt de siste årene blitt belyst som en mulig komplikasjon til FNAIT. Trofoblaster har en sentral rolle i utviklingen av placenta tidlig i svangerskapet gjennom differensiering og invasjon av endometriet og myometriet, der de remodellerer spiralarterier til blodkar med større diameter og lavere motstand (27). Svikt i disse prosessene ses ofte histopatologisk i placentaer i

svangerskap med preeklampsi eller lav fødselsvekt (28, 29). Det har blitt demonstrert at anti-HPA-1a svekker funksjonen til invasive trofoblaster in vitro (30), og en norsk studie viste at økte nivåer av anti-HPA-1a var assosiert med redusert fødselsvekt i gutter (31). Anti-HPA-1a kan ut fra dette ses i sammenheng med både redusert placenta-funksjon og redusert fødselsvekt. I tillegg har man sett at anti-HPA-1a virker negativt på utviklingen av endotelceller fra mennesker in vitro (32), noe som kan støtte opp om sammenhengen mellom anti-HPA-1a, dårlig placenta-funksjon og lav fødselsvekt, forutsatt at antistoffene også kan virke negativt på blodkar og angiogenese i foster in vivo.

Vi vet at kjønn har en ikke-neglisjerbar rolle i perinatalmedisin generelt, men likevel har kjønn som mulig generell risikofaktor for ICH ved FNAIT ikke vært nærmere utforsket. Gutter utgjorde hoveddelen av tilfellene av FNAIT-indusert ICH i to ulike retrospektive kohortstudier (18, 19), der den ene studien i tillegg beskriver at gutter utgjorde 90 % av ICH tilfellene som var liten for gestasjonsalder (SGA). I studien som viste en sammenheng mellom økt anti-HPA-1a antistoffnivå og redusert fødselsvekt, var det en signifikant assosiasjon kun for gutter (31). Det finnes imidlertid få studier som belyser mulige kjønnsmessige forskjeller ved FNAIT, og kjønn kan foreløpig ikke regnes som en risikofaktor for ICH.

En gruppe høy-risiko svangerskap som har fått lite oppmerksomhet i forbindelse med FNAIT og ICH er tvillingsvangerskap. Det er kjent at tvillinger har økt risiko for spontanabort i andre trimester, prematur fødsel, tilveksthemming og dødfødsel sammenlignet med enlinger, der risikoen er høyest for monochoriote tvillinger (33-36). Angående flerlingsvangerskap er det også velkjent at risikoen for preeklampsi øker med tvillinger og enda mer med trillinger (37, 38). Den økte risikoen kan muligens forklares av større placenta og dermed økt mengde av det anti-angiogene molekylet sFlt1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1) som produseres i placenta og som fungerer som en antagonist til PlGF (placental growth factor) og VEGF (vascular endothelial growth factor) i maternelle blodkar (39). Som vi ser medfører tvillingsvangerskap økt risiko for en rekke komplikasjoner og uheldige utfall, og blant ICH kasus på grunn av FNAIT er det også rapportert å være tvillinger, men det er enda ikke kartlagt hvorvidt tvillingsvangerskap i seg selv øker risikoen for ICH ved FNAIT.

Per i dag er det ingen rutinemessig screening for FNAIT, slik at par med risiko for å få et barn med FNAIT nesten alltid identifiseres etter at de allerede har fått et affisert barn (40). Økt risiko for FNAIT foreligger da i neste svangerskap, og i den forbindelse bestemmes HPA

inkompatibilitet ved HPA genotyping. Monoclonal antibody immobilization of platelet specific antigen assay (MAIPA) er den mest brukte og anbefalte metoden for påvisning og kvantitering av maternelle platespesifikke alloantistoffer i maternelt serum/plasma (41, 42). Det er imidlertid vanskelig å forutse alvorlighetsgraden av FNAIT i påfølgende svangerskap da det hittil ikke er identifisert sikre laboratorieparametre eller kliniske faktorer som kan predikere et alvorlig utfall av FNAIT. Per nå er ICH i tidligere svangerskap den eneste kjente kliniske risikofaktoren for ICH (43, 44). Eksempelvis er risikoen for gjentatt ICH i senere svangerskap rapportert til å være ca. 80 %, sammenlignet med kun 7 % dersom det første barnet med FNAIT ikke hadde ICH (45). Videre er høyt anti-HPA-1a antistoffnivå hos mor assosiert med økt risiko for alvorlig trombocytopeni (platetall under $50 \cdot 10^9/L$) hos barnet (4). Likevel vil en stor del av alvorlig trombocytopeni nyfødte ikke utvikle ICH (46). Barrieren for antenatal screening skyldes både mangel på pålitelige non-invasive prediktive faktorer for alvorlig utfall av FNAIT, men også mangel på internasjonal konsensus om antenatal behandling. Den norske modellen for håndtering av FNAIT baseres på både obstetrisk historie og anti-HPA-1a antistoffnivå, der intravenøs immunoglobulin (IVIg) kun tilbys hvis eldre søsken var affisert av ICH og der anti-HPA-1a antistoffnivå er avgjørende for overvåkning i siste del av svangerskapet, forløsningsstidspunkt og forløsningsmetode (47). Denne behandlingsstrategien støttes av en nylig publisert norsk kasus-kontroll studie (48) som viste at å avstå fra IVIg i lav-risiko FNAIT-svangerskap (ingen ICH i tidligere barn) ikke økte risikoen for ICH i den nyfødte.

Ingen spesifikke kliniske karakteristika ved mor, foster eller svangerskapshistorikk utover tidligere barn med ICH er identifisert som risikofaktorer for ICH ved FNAIT, og det vil derfor være gunstig å identifisere kliniske karakteristika som kan predikere økt risiko for ICH. Formålet med denne oppgaven er to-delt: Å kartlegge i hvor stor grad generelle kliniske maternelle og føtale karakteristika rapporteres i litteratur der FNAIT-indusert ICH omtales. I tillegg vil jeg der dette er rapportert studere dataene som finnes. Hypotesen er at kliniske karakteristika kun i liten grad er gjort rede for ved tilfeller av ICH på grunn av FNAIT, men samtidig at det er mulig å finne flere kliniske prediktorer for ICH.

Metode

Et strukturert litteratursøk ble gjort for å finne relevant litteratur som omhandler FNAIT og som inkluderer tilfeller av ICH i materialet. Litteratursøkene ble gjort i de biomedisinske databasene Medline og Embase, via søkeplattformen Ovid.

Søkestrategi

I Medline og Embase ble søkene gjort under *Advanced Ovid Search*. MeSH (Medical subject heading)-termer ble brukt i begge databasene for å finne artikler som inkluderer tilfeller av FNAIT-indusert ICH i materialet. De strukturerte søkene i Medline og Embase presenteres i vedlegg 1 og 2. For FNAIT ble MeSH-terminen *Thrombocytopenia, Neonatal Alloimmune* brukt, mens for ICH ble MeSH-terminen *Intracranial Hemorrhages* brukt. Det ble i tillegg brukt en rekke relevante søkeord for å fange opp artikler som har disse spesifikke termene i tittel (*ti*), abstrakt (*ab*) og/eller nøkkelord (*kw*). For enkelte søkeord ble termen *adj3* lagt til for å inkludere artikler der to ord som eksempelvis *alloimmune* og *thrombocytopenia* er nevnt med maksimum tre ord mellom. Etter det strukturerte søket ble referanser med tilhørende abstrakt importert til EndNote X9.3.3.

Litteratursøkene ble utarbeidet i fellesskap og med veiledning fra Eirik Reierth (fagreferent ved UB, UiT).

Inklusjons-/eksklusjonskriterier

Søkene ble begrenset til engelskspråklige publikasjoner fra og med år 1990. Vi inkluderte studier av type case-reports, observasjonsstudier (i.e. kohortstudier, kasus-kontroll studier) og randomiserte kontrollerte studier (RCTs). Oversiktsartikler og laboratorie-/musestudier ble ekskludert. Vi ekskluderte også artikler som ikke inneholdt originale data, herunder perspectives, expert opinions, comments, editorials, posters og conference abstracts.

Kun artikler som beskrev ett eller flere ICH tilfeller på grunn av FNAIT i aktuelt og/eller tidligere svangerskap, ble inkludert. Vi ekskluderte artikler (og enkelttilfeller i artikler) uten noen tilfeller av ICH i de aktuelle svangerskapene som ble beskrevet, der ICH stammet fra tidligere svangerskap og der disse ikke var beskrevet. Vi ekskluderte også artikler (og enkelttilfeller i artikler) der det var oppgitt at ICH tilfeller er rapportert om i en tidligere artikkel, da det ikke anses som presentasjon av originale data og detaljer om tilfellene trolig er mer utdypet i den artikkelen som beskrev de først. Kun artikler tilgjengelig kostnadsfritt i fulltekst via databasene PubMed, Medline, Embase eller Google Scholar (gjennom

universitetsbiblioteket) ble inkludert, eller hvis artikler kunne innhentes på andre måter av veileder. Det siste søket ble gjort 20. april 2022 og studier publisert etter det ble ikke inkludert.

Ekstraksjon av data

Det ble vurdert om følgende kliniske karakteristika for ICH affiserte svangerskap på grunn av FNAIT var oppgitt i litteraturen: Mors alder, mors etnisitet, gravida status, paritet, tidligere abort/intrauterin fosterdød (IUFD), ICH i tidligere svangerskap, maternell helse, forløsningsmetode (vaginalt/keisersnitt), antenatal behandling av mor/foster (IVIG, steroider, intrauterin platetransfusjon), tvillinger, kjønn, forløsningstidspunkt (prematuro/termin), sannsynlig antenatal/postnatal oppstått ICH, fostervekst/fødselsvekt og infeksjon i foster/nyfødt. Det ble også vurdert om laboratoriekarakteristika som platetall, antistoffspesifisitet og antistoffnivå var oppgitt. Videre ble de ulike variablene nærmere beskrevet dersom de var oppgitt. Det ble ikke tatt hensyn til om antenatal behandling var gitt eller ikke når innholdet i de ulike variablene ble beskrevet. Data ble organisert og analysert i pivottabeller i Excel versjon 16.59.

Case-reports og observasjonsstudier/RCTs er ulike studiedesign der case-reports ofte inkluderer få tilfeller og har utfyllende beskrivelse av hvert tilfelle som hovedfokus, mens observasjonsstudier/RCTs ofte har større studiepopulasjoner der ICH ofte kun vil være et av flere utfallsmål og derfor ikke vies like mye plass for nærmere utdypning av enkelttilfeller. På bakgrunn av det forventet vi en mer mangelfull klinisk beskrivelse av ICH tilfeller i observasjonsstudier/RCTs enn i case-reports. Derfor ble de kliniske variablene noe modifisert for observasjonsstudier/RCTs slik at hendelser i tidligere svangerskap (abort/IUFD/ICH) ble en variabel, og informasjon om helse til foster/nyfødt generelt ble en variabel. Av samme grunn presenteres data fra case-reports og observasjonsstudier/RCTs hver for seg i resultatdelen av oppgaven.

Det varierer hvordan fagfolk definerer relevante begreper som brukes innenfor gynekologi og obstetikk. I vedlegg 3 presenteres definisjonene som lå til grunn i arbeidet med denne oppgaven. Videre måtte det etableres bestemte kriterier for å kunne vurdere om den forhåndsbestemte kliniske informasjonen var oppgitt eller ikke. I vedlegg 4 presenteres kriteriene som ble brukt i kartleggingen av variabelenes forekomst i litteraturen.

Statistikk

Prosentvise beregninger for de ulike kliniske variablene ble beregnet fra totalt antall ICH affiserte svangerskap der data var oppgitt. 95 % konfidensintervall (KI) ble beregnet med Wilson Score Interval metode ved bruk av Epitools (49). Z-test ble brukt for sammenligning av forekomst (proporsjoner) med normalpopulasjoner (nullhypotese) ved bruk av MedCalc versjon 19.6. En p-verdi $< 0,05$ anses som signifikant.

Resultater

Den strukturerte prosessen som førte til den endelige utvelgelsen av artikler etter søk i databasene, presenteres i figur 1. Totalt 83 artikler i fulltekst ble inkludert i oppgaven, herunder 45 case-reports, 35 observasjonsstudier (kohortstudier, kasus-kontroll-studier) og tre RCTs. I tabell 1 presenteres en oversikt over inkluderte artikler og antall ICH affiserte svangerskap grunnet FNAIT som er inkludert fra hver enkelt artikkel.

En oppsummering av artiklenes rapporteringshyppighet av kliniske karakteristika og laboratoriekarakteristika ved ICH tilfeller presenteres i figur 2 og 3. Beskrivelse av maternelle karakteristika ved ICH affiserte svangerskap og karakteristika ved ICH affiserte fostre/nyfødte oppsummeres i henholdsvis tabell 2 og 3.

Case-reports

Fra 45 case-reports ble det identifisert totalt 54 ICH tilfeller hos 48 kvinner fordelt på 52 svangerskap. For fire kvinner var det beskrevet flere enn ett ICH affisert svangerskap. Blant alle 54 ICH tilfeller var det fire IUFD/dødfødsel (50-53), fire endte med provosert abort (uke 16, 19, 22, 22) (51, 54, 55) og ett selektivt føtucid av den affiserte tvillingen i uke 34 (56). Alle artiklene oppga om svangerskapet endte med levendefødt barn eller ikke.

De kliniske variablene for ICH tilfellene som hyppigst var oppgitt i de 45 artiklene, var forløsningsmetode (87 %), forløsningsstidspunkt (89 %), type ICH (antenatal/postnatal) (91 %), antistoff-spesifisitet (93 %) og plattetall (93 %). Mest sjeldent var det rapportert om graviditeten var med enling/tvilling (11 %), om det ble gitt antenatal behandling (18 %) og antistoffnivå (27 %). Rapporteringshyppigheten av alle variablene er oppsummert i figur 2.

Laboratoriekarakteristika i ICH affiserte svangerskap

93 % (42/45) av case-reportene oppga hvilke typer alloantistoffer som var årsak til FNAIT. Data manglet for totalt fire affiserte svangerskap. Blant de 48 ICH affiserte svangerskapene med data om hvilke typer alloantistoffer som var årsak til FNAIT fra de 42 artiklene, forelå HPA-1a alloimmunisering alene i 69 % av svangerskapene. Resterende antistoff-spesifisiteter og fordelingen av disse presenteres i figur 4. Data om antistoffnivå var oppgitt i 27 % (12/45) av artiklene mens platetall hos foster/nyfødt var oppgitt i 93 % (42/45).

Kliniske karakteristika i ICH affiserte svangerskap

Det var rapportert om mors alder i 69 % av artiklene (31/45, gjennomsnittsalder 29,6 år). Mors etnisitet var oppgitt i 36 % av artiklene (16/45). Fordelingen var 10 kaukasiere og en av hver av følgende: japansk, hispanic, pakistansk, kinesisk, russisk og nord afrikansk.

Paritet og gravida status

Det var oppgitt paritet i 82 % (37/45) av artiklene. Data om paritet manglet for totalt 13 ICH affiserte svangerskap. Blant resterende 39 affiserte svangerskap med data om paritet fra de 37 artiklene, var kvinnen førstegangsfødende i 17 (44 %) svangerskap. Fem av de førstegangsfødende kvinnene hadde imidlertid vært gravid tidligere, der to hadde en abort i andre trimester (57, 58), to hadde en eller flere provoserte aborter (59, 60) og en hadde tre spontanaborter i første trimester (61).

Gravida status var oppgitt i 76 % (34/45) av artiklene. Data om gravida status manglet for totalt 16 ICH affiserte svangerskap, inkludert en førstegangsfødende kvinne. Blant de 36 affiserte svangerskapene med data om gravida status fra de 34 artiklene, var kvinnen primigravida i 11 (31 %) svangerskap.

Abort/intrauterin fosterdød i tidligere svangerskap

Informasjon om historie med tidligere svangerskap som endte med abort/IUFD var oppgitt i 69 % (31/45) av case-reportene. Data manglet for totalt 17 ICH affiserte svangerskap. Blant resterende 35 affiserte svangerskap med data om tidligere abort/IUFD fra de 31 artiklene, hadde kvinner opplevd abort og/eller IUFD i 17 tilfeller før det ICH affiserte svangerskapet: Fire (11 %) hadde opplevd en IUFD/dødfødsel (tre IUFD grunnet ICH, en dødfødsel uten beskrevet årsak) (51, 54, 62, 63) og to (6 %) hadde opplevd spontanabort i andre trimester før de 52 affiserte svangerskapene, der den ene skjedde etter amniocentese (57, 58). De resterende tidligere hendelsene var: En eller flere provoserte aborter (n = 4) (51, 52, 59, 60),

spontanabort uspesifisert tidspunkt (n = 1) (64), en eller flere spontanaborter i første trimester (n = 3) (61, 65), en eller flere aborter av uspesifisert type og tidspunkt (n = 4, en av disse hadde i tillegg et tidligere svangerskap som endte med dødfødsel) (62, 66, 67). Blant de provoserte abortene var en på grunn av ICH, en av psykososiale årsaker og årsak ikke oppgitt for to.

ICH i tidligere svangerskap

I 56 % (25/45) av artiklene var det beskrevet om kvinnen tidligere har hatt et svangerskap affisert av FNAIT-indusert ICH. For 22 ICH affiserte svangerskap var det oppgitt at kvinnen hadde født minst ett barn tidligere. Blant disse var det oppgitt data om ICH i tidligere svangerskap for syv svangerskap, hvorav to (29 %) hadde historie med ICH i tidligere svangerskap.

Maternell helse

Opplysninger om maternell helse i svangerskapet var rapportert i 67 % (30/45) av artiklene. Data om maternell helse i svangerskapet manglet for totalt 20 ICH affiserte svangerskap. Blant resterende 32 affiserte svangerskap med data om maternell helse fra de 30 artiklene, var det noe å bemerke for syv svangerskap: To kvinner hadde preeklampsi i aktuelt svangerskap (65, 68) og en hadde svangerskapshypertensjon (69). En kvinne hadde hypertyroidisme behandlet med propylthiouracil innen uke 28 (61), en hadde historie med Hashimotos tyroiditt og utviklet trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) uke 21 (70) og en fikk svangerskapet komplisert med hypothyroidisme behandlet med Synthroid (13). En kvinne fikk i uke 37 påvist trombocytopeni ($114 \cdot 10^9/L$) (71).

Forløsningstidspunkt

I 89 % (40/45) av artiklene var det rapportert om forløsningstidspunkt. Data om forløsningstidspunkt manglet for totalt seks ICH affiserte fostre/nyfødte og forløsningstidspunkt kunne ikke evalueres for fire ICH tilfeller da de endte med provosert abort. Blant resterende 44 ICH affiserte fostre/nyfødte med data om forløsningstidspunkt fra de 40 artiklene, ble 61 % forløst til termin og 39 % prematurt.

Forløsningsmetode

Det var rapportert om forløsningsmetode i 87 % (39/45) av artiklene. Data om forløsningsmetode manglet for totalt åtte ICH affiserte svangerskap og forløsningsmetode kunne ikke evalueres for fire affiserte svangerskap da de endte med provosert abort. Blant

resterende 40 ICH affiserte svangerskap med data om forløsningsmetode fra de 39 artiklene, ble 68 % forløst med keisersnitt og 32 % vaginalt.

Kun ett av de prematur-fødte barna ble forløst vaginalt. Barnet ble forløst uke 34 og fikk diagnostisert stor ICH dag 2 postpartum og døde dag 5 (72). For de fleste som ble forløst med keisersnitt, var ICH erkjent antenatalt. Indikasjon for keisersnitt ble ikke oppgitt i de fleste tilfeller, men var blant annet uklar/avvikende fosterstatus (63, 65), risiko for progredierende trombocytopeni og ICH (73), påvist stor ICH i den ene tvillingen (74), intrauterin vekstrestriksjon (IUGR) (75), og dårlig placenta-funksjon (fraværende endediastolisk flow, ingen IUGR) (70). Rundt halvparten av svangerskapene som ble forløst til termin ble forløst med keisersnitt. For de fleste termin-fødte barna som ble forløst med keisersnitt var ICH erkjent først etter forløsning, og indikasjoner for keisersnitt var primært seteleie, langvarig fødsel og uklar/avvikende fosterstatus.

Antenatal behandling

Det var oppgitt om antenatal behandling ble gitt eller ikke i 18 % (8/45) av artiklene. Data om antenatal behandling manglet for 44 ICH affiserte svangerskap. Blant resterende åtte affiserte svangerskap med data om antenatal behandling fra de åtte case-reportene, ble behandling gitt i syv svangerskap: IVIG alene (n = 2), steroider alene (n = 2), intrauterin platetranfusjon (IUT) alene (n = 1), IVIG + steroider (n = 1) og IVIG + IUT (n = 1). I svangerskapet som ikke fikk antenatal behandling, ble alvorlig ICH påvist uke 32 og kvinnen kunne ikke bli tilbudt noe intrauterin behandling med sikker effekt fra det tidspunktet (76).

Tvillinger

I 11 % (5/45) av artiklene var det oppgitt om ICH tilfellet var enling eller tvilling. Det var kun i ICH affiserte svangerskap som faktisk var tvilling, at det var oppgitt. Data om svangerskapet var med enling/tvilling manglet for totalt 47 ICH affiserte svangerskap. Blant resterende fem affiserte svangerskap fra de fem artiklene var alle tvillingsvangerskap (to tvillingsvangerskap der begge tvillinger fikk ICH, tre tvillingsvangerskap der kun den ene tvillingen fikk ICH). Begge tvillingsvangerskap der begge tvillinger fikk ICH var resultat av in vitro fertilisering (IVF) (74, 77). Ett av de tre tvillingsvangerskapene der kun den ene tvillingen fikk ICH var resultat av IVF (56). Chorionisitet var oppgitt for tre av svangerskapene, der ett var monochoriant (og dermed monozygotisk) og to var dichoriale.

Kjønn

Barnets kjønn var oppgitt i 76 % (34/45) av artiklene. Data om kjønn manglet for totalt 14 ICH affiserte fostre/nyfødte. Blant resterende 40 ICH affiserte fostre/nyfødte med data om kjønn fra de 34 artiklene, var 58 % gutter. Ett av to tvillingsvangerskap der begge tvillinger fikk ICH beskriver kjønn, der begge var jenter (74). To av tre tvillingsvangerskap der kun den ene tvillingen fikk ICH beskriver kjønn, der det var en gutt (frisk tvilling også gutt) (56) og en jente (frisk tvilling også jente) (78).

Sannsynlig antenatalt/postnatalt oppstått ICH

Data om ICH sannsynlig var oppstått antenatalt eller postnatalt var oppgitt i 91 % (41/45) av artiklene. Data manglet for totalt fem fostre/nyfødte med ICH. For resterende 49 ICH affiserte fostre/nyfødte fra de 41 artiklene, var 49 % av ICH sannsynlig oppstått antenatalt.

Fostervekst/fødselsvekt

Det var oppgitt en type beskrivelse av fostervekst/fødselsvekt i 76 % (34/45) av artiklene. Data om vekst/vekt manglet for totalt 17 ICH affiserte fostre/nyfødte. Blant resterende 37 affiserte fostre/nyfødte, var 16 (43 %) SGA. 15 affiserte nyfødte ble definert som SGA grunnet fødselsvekt < 10-percentilen, mens den siste ble inkludert i denne gruppa grunnet vedvarende føtal vekstrestriksjon (FGR) oppdaget ved ultralyd in utero. Blant de 16 ICH affiserte nyfødte som var SGA, var kjønn oppgitt for 13 av dem. Blant disse var 9/13 (69 %) gutter.

Ett av to tvillingsvangerskap der begge tvillinger fikk ICH beskriver fostervekst/fødselsvekt, der den ene tvillingen var normal for gestasjonsalder (AGA) og den andre var SGA (74). Fostervekst/fødselsvekt beskrives i alle tre tvillingsvangerskap der kun den ene tvillingen fikk ICH; 1) affisert tvilling var SGA, frisk tvilling var AGA (79), 2) både affisert og frisk tvilling var AGA (56), 3) både affisert og frisk tvilling var SGA (78).

Infeksjon i foster/nyfødt

Data om infeksjonsstatus hos foster/nyfødt var oppgitt i 38 % (17/45) av artiklene. Data manglet for totalt 36 ICH affiserte fostre/nyfødte. Blant resterende 18 affiserte fostre/nyfødte fra de 17 artiklene, hadde tre (17 %) positiv infeksjonsstatus: En klinisk sepsis og fikk antibiotika (68), en screenet for sepsis, forhøyede leukocytter og fikk antibiotika (65), en alvorlig nekrotiserende enterokolitt med spontan bedring (70).

Observasjonsstudier og RCTs

Fra 38 observasjonsstudier/RCTs ble det identifisert totalt 370 tilfeller av FNAIT-indusert ICH. Blant de 370 ICH tilfellene var det 36 som endte med IUFD/dødfødsel, 24 provosert abort og syv IUFD/provosert abort uten spesifisert fordeling (27/38 artikler oppga om svangerskapet endte med levendefødt barn eller ikke).

Kliniske karakteristika for ICH tilfellene som hyppigst var oppgitt i de 38 artiklene, var om det ble gitt antenatal behandling (68 %), antistoff-spesifisitet (71 %), plattetall (71 %) og type ICH (antenatal/postnatal) (82 %). Mest sjeldent var det rapportert om mors etnisitet (0 %), om graviditeten var med enling/tvilling (5 %), mors alder (8 %), antistoffnivå (13 %) og maternell helse i svangerskapet (18 %). Rapporteringshyppigheten av alle variablene er oppsummert i figur 3.

Laboratoriekarakteristika i ICH affiserte svangerskap

71 % (27/38) av observasjonsstudier/RCTs oppga hvilke typer alloantistoffer som var årsak til FNAIT. Data manglet for totalt 90 ICH affiserte svangerskap og antistoff-spesifisitet kunne ikke evalueres for de enkelte svangerskapene i en artikkel som beskrev anti-HPA-1a som årsak, men der konkret antall ICH tilfeller ikke var oppgitt. Blant resterende 280 ICH affiserte svangerskap med data om antistoff-spesifisitet fra de 27 artiklene, forelå HPA-1a alloimmunisering alene i 84 % av tilfellene. Resterende antistoff-spesifisiteter og fordelingen av disse presenteres i figur 5. Antistoffnivå var oppgitt i 13 % (5/38) av artiklene og plattetall i 71 % (27/38).

Kliniske karakteristika i ICH affiserte svangerskap

Det var rapportert om mors alder i 8 % av artiklene (3/38, gjennomsnittsalder 29,5 år). For to av de tre artiklene var alder oppgitt på gruppenivå som gjennomsnitt med range. Ingen artikler rapporterte om mors etnisitet.

Paritet og gravida status

Data om paritet var oppgitt i 34 % (13/38) av artiklene, og data manglet for totalt 275 ICH affiserte svangerskap. Blant resterende 95 affiserte svangerskap med data om paritet fra de 13 artiklene, var kvinnen førstegangsfødende i 82 (86 %) svangerskap. For 45 av graviditetene kunne man dedusere seg til at kvinnen var førstegangsfødende fordi det var oppgitt at hun var primigravida.

Gravida status var oppgitt i 26 % av artiklene (10/38). Data om gravida status manglet for totalt 304 ICH affiserte svangerskap. Blant resterende 66 affiserte svangerskap med data om graviditet fra de 10 artiklene, var kvinnen primigravida i 45 (68 %) svangerskap.

Abort/intrauterin fosterdød/ICH i tidligere svangerskap

Det var oppgitt data om kvinnen hadde opplevd abort, IUFD og/eller ICH i tidligere svangerskap i 50 % (19/38) av artiklene. Data om nevnte hendelser i tidligere svangerskap manglet for totalt 271 ICH affiserte svangerskap. Blant resterende 99 affiserte svangerskap med data om abort/IUFD/ICH i tidligere svangerskap fra de 19 artiklene, hadde 14 (14 %) opplevd ICH i tidligere svangerskap og 21 (21 %) hadde opplevd tidligere spontanabort. Tidspunkt for spontanabortene var kun spesifisert for 10/21 spontanaborter, som alle var i andre trimester.

Maternell helse

Opplysninger om maternell helse i svangerskapet var oppgitt i 18 % (7/38) av artiklene. Data om maternell helse manglet for totalt 312 ICH affiserte svangerskap. Blant resterende 58 affiserte svangerskap med data om maternell helse fra de syv artiklene, var det noe å bemerke for åtte svangerskap: Preeklampsi (n = 5) (18, 80), febril GBS (gruppe B streptokokk)-positiv (n = 1) (81), tidligere uteruskirurgi grunnet bicorn uterus (prematur fødsel uke 24 og ICH) (n = 1) (82) og autoimmun sykdom av uspesifisert type (n = 1) (83).

Forløsningstidspunkt

Det var oppgitt forløsningstidspunkt i 39 % (15/38) av artiklene. Data manglet for totalt 223 ICH tilfeller og data om forløsningstidspunkt kunne ikke evalueres for 24 ICH tilfeller da de endte med provosert abort og for 12 ICH tilfeller der gestasjonsalder ved forløsning kun var oppgitt som intervall. Blant resterende 111 ICH tilfeller med data om forløsningstidspunkt fra de 15 artiklene, ble 61 % født prematurt og 39 % ble født til termin.

Forløsningsmetode

Det var oppgitt forløsningsmetode i 32 % (12/38) av artiklene. Data manglet for totalt 254 ICH tilfeller og forløsningsmetode kunne ikke evalueres for 24 tilfeller da de endte med provosert abort. Blant resterende 92 ICH affiserte svangerskap med data om forløsningsmetode fra de 12 artiklene, ble 52 % forløst med keisersnitt og 48 % vaginalt.

Antenatal behandling

I 68 % (26/38) av artiklene var det oppgitt om antenatal behandling ble gitt eller ikke. Data om antenatal behandling manglet for 187 ICH tilfeller og data kunne ikke evalueres for ni ICH affiserte svangerskap da de ble behandlet med en kombinasjon av IUT, IVIG og/eller steroider uten individuelle opplysninger. Blant resterende 174 affiserte svangerskap fra de 26 artiklene, ble behandling gitt i 60 svangerskap: IVIG alene (n = 36), steroider alene (n = 2), IUT alene (n = 4), IUT + IVIG (n = 7), IUT + steroider (n = 1), IVIG + steroider (n = 7), IUT + IVIG + steroider (n = 3).

Tvillinger

I 5 % (2/38) av artiklene var det oppgitt om ICH tilfellet var enling eller tvilling. Kun én kohortstudie oppga enling/tvilling status for alle ICH affiserte svangerskap. Artikkelen inkluderte 21 ICH affiserte svangerskap der ett svangerskap var tvillinger (dichoriotisk) og der kun den ene tvillingen fikk ICH (19). En annen kohortstudie med 43 ICH tilfeller oppga at et svangerskap som endte med prematur fødsel, var med tvillinger (18). Det manglet data for totalt 348 ICH affiserte svangerskap. Blant resterende 22 affiserte svangerskap med data om enling/tvilling status fra de to artiklene, var 9 % tvillingsvangerskap.

Kjønn

Barnets kjønn var oppgitt i 16 % (6/38) av artiklene. Data om kjønn manglet for totalt 274 ICH tilfeller. Blant resterende 96 ICH tilfeller med data om kjønn fra de seks artiklene, var 67 % gutter.

Sannsynlig antenatalt/postnatalt oppstått ICH

Data om ICH sannsynlig var oppstått antenatalt eller postnatalt var oppgitt i 82 % (31/38) av artiklene. Data manglet for totalt 135 ICH tilfeller og kunne ikke evalueres for 16 ICH tilfeller der det var oppgitt gestasjonsalder ved blødningsstart men ikke forløsningstidspunkt. Blant de resterende 219 ICH tilfellene med data fra de 31 artiklene, var 62 % av ICH sannsynlig oppstått antenatalt, 9 % sannsynlig perinatalt og 29 % sannsynlig postnatalt.

Fostervekt/fødselsvekt

En type beskrivelse av fostervekt/fødselsvekt var oppgitt i 24 % (9/38) av artiklene. De ni artiklene inkluderte 117 ICH tilfeller, og blant disse var det tilstrekkelige individuelle data for å kunne vurdere om foster/nyfødt var SGA for 77 ICH tilfeller, hvorav 16 (21 %) var SGA. Kun én artikkel oppga kjønn for ICH tilfellene som var SGA, der 9/10 (90 %) var gutter (18).

For totalt 293 ICH tilfeller var det ingen eller for mangelfull beskrivelse til å kunne si noe om foster/nyfødt var SGA.

Helse i foster/nyfødt

Helseopplysninger for foster/nyfødt var oppgitt i 21 % (8/38) av artiklene. Data manglet for totalt 339 av ICH tilfellene. Blant resterende 31 ICH tilfeller med data om helse i foster/nyfødt fra de åtte artiklene, var det noe å bemerke for 12: Infeksjon etter føtal blodprøvetaking (n = 1) (44), sepsis (en med kramper i tillegg) (n = 2), disseminert intravaskulær koagulasjon (n = 1), RDS (respiratory distress syndrome) (n = 1), unormalt EKG (n = 1) (84), asfyksi (n = 2) (84, 85), medfødt cytomegalovirus-infeksjon (n = 1), GBS-meningitt + sepsis (n = 1), IRDS (infant respiratory distress syndrome) + pneumothorax (n = 1) (81), Rhesus D hemolytisk sykdom (n = 1) (12).

Diskusjon

I denne oppgaven har jeg kartlagt i hvor stor grad bestemte kliniske karakteristika ved mor, svangerskap og foster/nyfødt rapporteres i litteratur som omhandler FNAIT-indusert ICH. Jeg har også beskrevet de dataene som foreligger. Rapporteringshyppigheten av kliniske karakteristika ved ICH tilfeller var betydelig lavere for observasjonsstudier og RCTs enn case-reports, noe som sannsynligvis kan forklares av at det er studiedesign med ulikt hovedfokus og ulik detaljorientering omkring enkelttilfeller. Det var også generelt mangelfull rapportering om de kliniske variablene for de ICH affiserte svangerskapene, noe som til dels begrenser hvor mye de rapporterte data kan vektlegges som mulige risikofaktorer for ICH.

Resultatene viser at de fleste kvinnene med ICH affiserte svangerskap var førstegangsfødende (74 %, 95 % KI 0,66-0,81), og at hoveddelen av kvinnene var primigravida (55 %, 95 % KI 0,45-0,64). Dette må imidlertid ses i lys av data om paritet og gravida status manglet for henholdsvis 68 % (288/422) og 76 % (320/422) av alle de ICH affiserte svangerskapene. Manglende data for et flertall av tilfellene gjør at både paritet og gravida status i liten grad kan vurderes som risikofaktor for ICH. To retrospektive kohortstudier (18, 19) fant begge at over halvparten av ICH tilfellene grunnet FNAIT var det førstefødte barnet, samtidig som flertallet av mødrene var multigravida. Funnene støttes av en annen retrospektiv kohortstudie (86) der de fant at det å være multigravida var prediktivt for ICH i anti-HPA-1a alloimmuniserte kvinner. En norsk retrospektiv kohortstudie (87) fant derimot lavere

antistoffnivå og høyere platetall i påfølgende svangerskap blant HPA-1a immuniserte kvinner. I den studien var det kun ett ICH tilfelle i det førstefødte barnet og ingen i yngre søsken, og den kan derfor ikke brukes for å si noe om gjentakelsesrisiko for ICH.

Blant alle tilfeller der det var oppgitt helseopplysninger om mor hadde 9 % (95 % KI 0,05-0,17) hypertensive svangerskapskomplikasjoner (preeklampsi eller svangerskapshypertensjon), som er innenfor det man eksempelvis kan forvente i en generell gravid populasjon i Norge (7-10 %, $p > 0,48$) (88). I 3 % (95 % KI 0,01-0,09) av de affiserte svangerskapene hadde mor hypo- eller hypertyreose, som ofte har autoimmun genese. Selv om det er små tall i oppgavens materiale kan man anse at dette samsvarer med eksempelvis prevalensen av hypothyreose og hypertyreose blant kvinner i Norge generelt, som er på henholdsvis 4,8 % og 2,5 % (89).

På bakgrunn av oppgitt data om ICH sannsynlig var oppstått antenatalt eller postnatalt, viser resultatene at rundt 60 % (95 % KI 0,53-0,65) av ICH sannsynlig var oppstått antenatalt. En av de inkluderte studiene (18) rapporterte at hele 80 % av ICH skjer in utero. Denne diskrepansen kan skyldes underestimert andelen med sannsynlig antenatalt oppstått ICH på grunn av mangelfull beskrivelse av tidspunkt for blødningsstart for de tilfellene der ICH i nyfødt første gang ble beskrevet etter fødsel.

Blant ICH affiserte fostre/nyfødte var 64 % gutter (95 % KI 0,56-0,72, $p = 0,0025$). To retrospektive observasjonsstudier (18, 19) bidro med 47 % (64/136) av ICH tilfellene der det var oppgitt kjønn. Begge studiene fant at det var en større prosentvis andel gutter (62-65 %) blant ICH tilfellene. Resultatene fra denne oppgaven viser at også når man legger til et større antall ICH tilfeller, så holder tendensen seg til at gutter er overrepresentert i forhold til jenter.

Videre var totalt 28 % av ICH affiserte fostre/nyfødte i litteraturen SGA (95 % KI 0,21-0,37). I artiklene var det imidlertid bred variasjon i beskrivelsene av fostervekst/fødselsvekt. Generelt i litteratur brukes flere ulike typer beskrivelser og begreper som sier noe om disse parameterne, der noen inkluderer både FGR og de som er konstitusjonelt små i begrepet SGA. I tillegg vil variasjon i bruk av begreper vil forekomsten av tilveksthemming påvirkes av hvilke vekstkurver som brukes i vurderingen av dette (90). Flere ulike måter å beskrive fostervekst/fødselsvekt ble inkludert i SGA-begrepet i denne oppgaven, for at ingen ICH tilfeller som mulig var SGA skulle bli ekskludert. På bakgrunn av varierende kriterier for

SGA samt materiale fra et internasjonalt datagrunnlag og over en tidsperiode på 30 år, ble det ikke funnet egnede anslag for normalpopulasjon å sammenligne med.

Der kjønn var oppgitt for SGA tilfellene var 78 % gutter (18/23, 95 % KI 0,50-0,90). Det er verdt å merke seg at en retrospektiv kohortstudie (18) bidro med 43 % (10/23) av ICH tilfellene der det var oppgitt kjønn for SGA tilfeller, der 90 % var gutter. At det er en kjønnsmessig forskjell i hvilke fostre/nyfødte med FNAIT som er SGA, ble også vist i en norsk studie (31) som fant en signifikant assosiasjon mellom økt anti-HPA-1a nivå og redusert fødselsvekt i gutter, men ikke i jenter. Hvorfor gutter ser ut til å påvirkes annerledes av anti-HPA-1a enn jenter er ikke avklart, men det kan ha en mulig biologisk forklaring. Det er kjent at guttebarn er en generell uavhengig risikofaktor for uheldig svangerskapsutfall, med blant annet signifikant høyere forekomst av svangerskapsdiabetes, makrosomi, dårlig progresjon i fødsel, navlesnor-assosierte komplikasjoner og keisersnitt (91). En studie rapporterte også om at gutter påvirkes mer alvorlig av maternell alloimmunisering mot RhD antigenet enn jenter (92). I tillegg spiller kjønn en mulig rolle i utvikling og funksjon av placenta gjennom ulik ekspresjon av gener og ulik respons på maternelle faktorer (93, 94).

Totalt åtte fostre/nyfødte hadde en eller annen form for infeksjon. En studie viste in vitro og in vivo i mus at C-reaktivt protein (CRP) økte antistoff-mediert platedestruksjon av fagocytter fra mennesker, men CRP-nivåer korrelerte ikke med ICH ved FNAIT (95). Om en samtidig immunrespons mot en infeksjon kan forverre sykdomsbildet ved FNAIT og øke risikoen for ICH, er ikke avklart.

Det viste seg å være stor grad av heterogenitet i hvordan de ulike artiklene rapporterer om ulike kliniske karakteristika ved ICH tilfeller. Mangelfull rapportering om detaljer for kliniske variabler kan ha bidratt til underestimering av en tilstands hyppighet og dermed maskert en mulig assosiasjon til ICH i denne oppgaven. Eksempelvis var det sjelden oppgitt detaljer omkring abort, noe som blant annet kan ha bidratt til å underestimere andelen kvinner som har hatt spontanabort i andre trimester i tidligere svangerskap (9 %).

Generelt ved beskrivelse av ulike fenomener i litteraturen vil det ofte i størst grad rapporteres om data som avviker fra det normale. Et eksempel på en klinisk variabel for ICH tilfeller som ble kartlagt i denne oppgaven og som sannsynligvis er påvirket av slik selektiv rapportering i litteraturen, er enling/tvilling status. For case-reports ble enling/tvilling status for ICH tilfeller kun oppgitt for de som faktisk var tvillinger. Hvis forekomst av tvillingsvangerskap beregnes

fra ICH tilfeller der data var oppgitt, gir det 26 % (95 % KI 0,13-0,45) tvillingsvangerskap totalt; signifikant høyere enn forekomsten av flerlinger i en generell gravid populasjon i Norge (1,5 %, $p < 0,0001$) (96). Denne tvillingforekomsten bør nok anses overestimert på bakgrunn av slik selektiv rapportering. Dersom man derimot antar at alle ICH tilfeller uten oppgitt enling/tvilling status var enling, så gir det 1,6 % tvillingsvangerskap totalt. Det samsvarer med generell forekomst ($p > 0,5$), noe som kan tyde på at ikke oppgitt enling/tvilling status i litteraturen kan være ensbetydende med at det var enling. Fordi det ikke er konsensus om hvordan ICH tilfeller ved FNAIT skal beskrives, kan man likevel ikke bedømme innholdet i kliniske karakteristika basert på fraværende data. Det er kjent at tvillingsvangerskap i seg selv fører til økt risiko for komplikasjoner både hos mor og foster, og derfor vil det være nyttig å kartlegge hvorvidt FNAIT arter seg ulikt i et svangerskap med tvillinger sammenlignet med enlinger, og om tvillingsvangerskap er en risikofaktor for ICH ved FNAIT. Det bør beskrives konsekvent og entydig om ICH tilfeller er tvillinger eller ikke.

Den største styrken til denne oppgaven er at den baserer seg på et bredt litteratursøk som fanget opp et stort antall artikler som inkluderer tilfeller av ICH ved FNAIT. I dette tilfellet var det fordelaktig med et bredt søk for å inkludere så mange artikler som mulig da FNAIT generelt og FNAIT-indusert ICH spesielt er sjeldne tilstander. Selektiv inklusjon av engelskspråklige artikler fra og med år 1990 som var kostnadsfritt tilgjengelig via databaser gjennom universitetsbiblioteket, kan ha bidratt til seleksjonsbias i oppgaven. Det kan ikke utelukkes at artikler som ikke var fritt tilgjengelig og på andre språk enn engelsk, kunne bidratt til andre resultater både med tanke på rapporteringshyppighet og datagrunnlag.

En svakhet ved oppgaven er at resultatene hviler på forhåndsbestemte kriterier som ble brukt i vurderingen av om kliniske karakteristika var oppgitt eller ikke. Definisjonen av disse kriteriene var avgjørende for resultatene i denne oppgaven. Hvordan kriteriene defineres vil variere mellom personer, og dermed vil også resultatene kunne variere. Det ble også bestemt på forhånd hvilke kliniske karakteristika som skulle kartlegges, noe som gir seleksjonsbias for hvilken type informasjon som vektlegges i artiklene. Det gjør at mulige risikofaktorer for ICH ved FNAIT kan ha blitt oversett. På den annen side ble det kartlagt et bredt spekter av kliniske karakteristika ved ICH tilfellene, og det er derfor sannsynlig at høy forekomst av et fenomen hos mor eller foster/nyfødt ville blitt oppdaget dersom det var oppgitt i artiklene. En annen svakhet ved oppgaven er at det var utfordrende å identifisere eventuelle overlapp mellom ICH tilfeller i studiepopulasjoner i observasjonsstudiene og RCTs.

For å identifisere betydningen av risikofaktorer ønsker man vanligvis å justere for konfunderende faktorer. Særlig ville det vært gunstig å ta høyde for om antenatal behandling var gitt eller ikke. Det ble ikke gjort i denne oppgaven på grunn av generelt manglende data for ICH tilfellene i de inkluderte studiene. Forekomst av kliniske variabler ble sammenlignet med normalpopulasjonen for de variablene der det var mulig å finne egnede anslag for normalpopulasjonen (kjønn, hypertensive svangerskapskomplikasjoner). For mange av variablene var det derimot utfordrende å finne anslag med sammenlignbare kriterier med tanke på ulike definisjoner, internasjonalt datagrunnlag og tidsperiode på over 30 år.

En svakhet ved litteratursøk som metode for å identifisere mulige nye risikofaktorer for ICH ved FNAIT, er at artiklene som inkluderes kan være preget av bias. Publikasjonsbias innebærer at det er en skjevhet i hvilket materiale som publiseres der positive studier har en større tendens til å bli publisert enn negative (97). For denne oppgavens formål er publikasjonsbias spesielt aktuelt for case-reports, da det er større sannsynlighet for at case-reports publiseres jo flere oppsiktsvekkende og patologiske funn den inkluderer. Det kan bidra til å gi et feilaktig bilde av at enkelte alvorlige eller sjeldne kliniske karakteristika ses hyppig ved ICH tilfeller.

Bias i de inkluderte studiene, men også at det var mangelfull rapportering om kliniske karakteristika for et flertall av ICH tilfellene svekker generaliserbarheten av resultatene i denne oppgaven. På den annen side reflekterer det er stort potensial for å forbedre den kliniske beskrivelsen av ICH tilfeller i litteraturen. Det vil kunne danne et godt datagrunnlag som kan brukes i videre forskning på feltet.

Konklusjon

I litteraturen generelt og observasjonsstudier/RCTs spesielt er det mangelfull klinisk beskrivelse av ICH tilfeller grunnet FNAIT. Litteratursøk er et viktig redskap for å identifisere mulige nye prediktorer for ICH ved FNAIT, og denne oppgaven synliggjør et behov for bedre klinisk beskrivelse av ICH tilfeller.

Referanseliste

1. de Vos TW, Winkelhorst D, de Haas M, Lopriore E, Oepkes D. Epidemiology and management of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Transfusion and Apheresis Science*. 2020;59(1) (no pagination).
2. Versiti. Human Platelet Antigen (HPA) Database 2020 [updated oktober 2020; cited 2022 30. mai]. Available from: <https://www.versiti.org/medical-professionals/precision-medicine-expertise/platelet-antigen-database>.
3. Curtis BR. Recent progress in understanding the pathogenesis of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *British Journal of Haematology*. 2015;171(5):671-82.
4. Kjær M, Bertrand G, Bakchoul T, Massey E, Baker JM, Lieberman L, et al. Maternal HPA - 1a antibody level and its role in predicting the severity of Fetal/Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia: a systematic review. *Vox Sanguinis*. 2019;114(1):79-94.
5. Ohto H, Yamaguchi T, Takeuchi C, Tohyama Y, Sato A, Morita S, et al. Anti - HPA - 5b - induced neonatal alloimmune thrombocytopenia: antibody titre as a predictor. *British journal of haematology*. 2000;110(1):223-7.
6. Sachs UJ, Santoso S. Bleeding or no bleeding? Anti - endothelial alphaVbeta3 antibodies as a major cause of intracranial haemorrhage in fetal-neonatal alloimmune thrombocytopenia. *ISBT Science Series*. 2018;13(1):59-69.
7. Santoso S, Wihadmadyatami H, Bakchoul T, Werth S, Al-Fakhri N, Bein G, et al. Antiendothelial alphavbeta3 Antibodies Are a Major Cause of Intracranial Bleeding in Fetal/Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia. *Arteriosclerosis, Thrombosis & Vascular Biology*. 2016;36(8):1517-24.
8. 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.
9. Killie MK, Husebekk A, Kjeldsen-Kragh J, Skogen B. A prospective study of maternal anti-HPA 1a antibody level as a potential predictor of alloimmune thrombocytopenia in the newborn. *haematologica*. 2008;93(6):870-7.
10. Ahlen MT, Husebekk A, Killie MK, Skogen B, Stuge TB. T-cell responses associated with neonatal alloimmune thrombocytopenia: Isolation of HPA-1a-specific, HLA-DRB3* 0101-restricted CD4+ T cells. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2009;113(16):3838-44.
11. 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. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2017;30(20):2488-94.
12. Te Pas AB, Lopriore E, Van Den Akker ESA, Oepkes D, Kanhai HH, Brand A, et al. Postnatal management of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: The role of matched platelet transfusion and IVIG. *European Journal of Pediatrics*. 2007;166(10):1057-63.
13. Beachy J. Neonatal alloimmune thrombocytopenia: a case study. *Neonatal network : NN*. 2011;30(6):402-7.
14. Spencer JA, Burrows RF. Feto-maternal alloimmune thrombocytopenia: A literature review and statistical analysis. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2001;41(1):45-55.

15. Muller J, Reznikoff-Etievant M, Patereau C, Dangu C, Chesnel N. Neonatal alloimmune thrombopenia. Clinical and biological study of 84 cases. *Presse Medicale* (Paris, France: 1983). 1985;14(2):83-6.
16. 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.
17. Mueller-Eckhardt C, Grubert A, Weisheit M, Mueller-Eckhardt G, Kiefel V, Kroll H, et al. 348 cases of suspected neonatal alloimmune thrombocytopenia. *The Lancet*. 1989;333(8634):363-6.
18. 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) (no pagination).
19. Winkelhorst D, Kamphuis MM, Steggerda SJ, Rijken M, Oepkes D, Lopriore E, et al. Perinatal Outcome and Long-Term Neurodevelopment after Intracranial Haemorrhage due to Fetal and Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia. *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2019;45(3):184-91.
20. Matsui K, Ohsaki E, Goto A, Koresawa M, Kigasawa H, Shibata Y. Perinatal intracranial hemorrhage due to severe neonatal alloimmune thrombocytopenic purpura (NAITP) associated with anti-Yukb (HPA-4a) antibodies. *Brain & Development*. 1995;17(5):352-5.
21. Youbare I, Lang S, Yang H, Chen P, Zhao X, Tai WS, et al. Maternal anti-platelet beta3 integrins impair angiogenesis and cause intracranial hemorrhage. *Journal of Clinical Investigation*. 2015;125(4):1545-56.
22. Pooh RK, Kurjak A. Fetal brain vascularity visualized by conventional 2D and 3D power doppler technology. *DSJUOG*. 2010;4(3):249-58.
23. Brooks PC, Clark RA, Cheresch DA. Requirement of vascular integrin alpha v beta 3 for angiogenesis. *Science*. 1994;264(5158):569-71.
24. Erdreich-Epstein A, Tran LB, Cox OT, Huang EY, Laug WE, Shimada H, et al. Endothelial apoptosis induced by inhibition of integrins $\alpha v \beta 3$ and $\alpha v \beta 5$ involves ceramide metabolic pathways. *Blood*. 2005;105(11):4353-61.
25. Ballabh P, Braun A, Nedergaard M. The blood-brain barrier: an overview: structure, regulation, and clinical implications. *Neurobiology of disease*. 2004;16(1):1-13.
26. Soldi R, Mitola S, Strasly M, Defilippi P, Tarone G, Bussolino F. Role of $\alpha v \beta 3$ integrin in the activation of vascular endothelial growth factor receptor - 2. *The EMBO journal*. 1999;18(4):882-92.
27. Pijnenborg R, Bland J, Robertson Wa, Brosens I. Uteroplacental arterial changes related to interstitial trophoblast migration in early human pregnancy. *Placenta*. 1983;4(4):397-413.
28. Brodsky D, Christou H. Current concepts in intrauterine growth restriction. *Journal of intensive care medicine*. 2004;19(6):307-19.
29. Khong T, De Wolf F, Robertson W, Brosens I. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for-gestational age infants. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1986;93(10):1049-59.
30. Eksteen M, Heide G, Tiller H, Zhou Y, Nedberg NH, Martinez-Zubiaurre I, et al. Anti-human platelet antigen (HPA)-1a antibodies may affect trophoblast functions crucial for placental development: a laboratory study using an in vitro model. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2017;15(1):1-8.

31. Tiller H, Killie MK, Husebekk A, Skogen B, Ni H, Kjeldsen-Kragh J, et al. Platelet antibodies and fetal growth: maternal antibodies against fetal platelet antigen 1a are strongly associated with reduced birthweight in boys. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2012;91(1):79-86.
32. van Gils JM, Stutterheim J, van Duijn TJ, Zwaginga JJ, Porcelijn L, de Haas M, et al. HPA-1a alloantibodies reduce endothelial cell spreading and monolayer integrity. *Molecular immunology*. 2009;46(3):406-15.
33. Oldenburg A, Rode L, Bødker B, Ersbak V, Holmskov A, Jørgensen FS, et al. Influence of chorionicity on perinatal outcome in a large cohort of Danish twin pregnancies. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. 2012;39(1):69-74.
34. Glinianaia SV, Obeyesekera MA, Sturgiss S, Bell R. Stillbirth and neonatal mortality in monochorionic and dichorionic twins: a population-based study. *Human Reproduction*. 2011;26(9):2549-57.
35. Russo FM, Pozzi E, Pelizzoni F, Todyrenchuk L, Bernasconi DP, Cozzolino S, et al. Stillbirths in singletons, dichorionic and monochorionic twins: a comparison of risks and causes. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2013;170(1):131-6.
36. Townsend R, Khalil A. Fetal growth restriction in twins. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2018;49:79-88.
37. Sibai BM, Hauth J, Caritis S, Lindheimer MD, MacPherson C, Klebanoff M, et al. Hypertensive disorders in twin versus singleton gestations. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2000;182(4):938-42.
38. Cassell KA, O'Connell CM, Baskett TF. The origins and outcomes of triplet and quadruplet pregnancies in Nova Scotia: 1980 to 2001. *American journal of perinatology*. 2004;21(08):439-45.
39. Bdolah Y, Lam C, Rajakumar A, Shivalingappa V, Mutter W, Sachs BP, et al. Twin pregnancy and the risk of preeclampsia: bigger placenta or relative ischemia? *American journal of obstetrics and gynecology*. 2008;198(4):428. e1-. e6.
40. Berkowitz RL, Lesser ML, McFarland JG, Wissert M, Primiani A, Hung C, et al. Antepartum treatment without early cordocentesis for standard-risk alloimmune thrombocytopenia: A randomized controlled trial. *Obstetrics and Gynecology*. 2007;110(2 I):249-55.
41. Peterson JA, McFarland JG, Curtis BR, Aster RH. Neonatal alloimmune thrombocytopenia: Pathogenesis, diagnosis and management. *British Journal of Haematology*. 2013;161(1):3-14.
42. Li R, Ling B, Lu P. Development of quantitative monoclonal antibody-specific immobilization of platelet antigens assay for antibodies against human platelet antigen-1a, 3a, and 5b. *Platelets*. 2018;29(1):71-5.
43. Bussel JB, Zabusky MR, Berkowitz RL, McFarland JG. Fetal alloimmune thrombocytopenia. *New England Journal of Medicine*. 1997;337(1):22-6.
44. Birchall JE, Murphy MF, Kaplan C, Kroll H, European Fetomaternal Alloimmune Thrombocytopenia Study G. European collaborative study of the antenatal management of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. *British Journal of Haematology*. 2003;122(2):275-88.
45. Radder CM, Brand A, Kanhai HHH. 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*. 2003;84(4):318-25.
46. 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.

47. Tiller H, Ahlen MT, Akkok CA, Husebekk A. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia - The Norwegian management model. *Transfusion and Apheresis Science*. 2020;59(1) (no pagination).
48. Ernstsens SL, Ahlen MT, Johansen T, Bertelsen EL, Kjeldsen-Kragh J, Tiller H. Antenatal intravenous immunoglobulins in pregnancies at risk of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: Comparison of neonatal outcome in treated and non-treated pregnancies. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2022.
49. ESG. S. Epitools Epidemiological Calculators: Ausvet; 2018 [Available from: <https://epitools.ausvet.com.au>].
50. Giovanrandi Y, Daffos F, Kaplan C, Forestier F, Mac Aleese J, Moiro M. Very early intracranial haemorrhage in alloimmune fetal thrombocytopenia. *Lancet*. 1990;336(8710):310.
51. Murphy MF, Metcalfe P, Waters AH, Ord J, Hambley H, Nicolaidis K. Antenatal management of severe fetomaternal alloimmune thrombocytopenia: HLA incompatibility may affect responses to fetal platelet transfusions. *Blood*. 1993;81(8):2174-9.
52. Sharif U, Kuban K. Prenatal intracranial hemorrhage and neurologic complications in alloimmune thrombocytopenia. *Journal of Child Neurology*. 2001;16(11):838-42.
53. Stanworth SJ, Hackett GA, Williamson LM. Fetomaternal alloimmune thrombocytopenia presenting antenatally as hydrops fetalis. *Prenatal Diagnosis*. 2001;21(5):423-4.
54. Murphy MF, Waters AH, Doughty HA, Hambley H, Mibashan RS, Nicolaidis K, et al. Antenatal management of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia--report of 15 affected pregnancies. *Transfusion Medicine*. 1994;4(4):281-92.
55. Paladini D, Maruotti GM, Sglavo G, Fratellanza G, Quarantelli M, Martinelli P. Massive fetal hemorrhage and fetomaternal alloimmune thrombocytopenia from human platelet antigen 5b incompatibility: an unusual association. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2007;29(4):471-4.
56. Meler E, Porta R, Canals C, Serra B, Lozano M. Fatal alloimmune thrombocytopenia due to anti-HLA alloimmunization in a twin pregnancy: A very infrequent complication of assisted reproduction. *Transfusion and Apheresis Science*. 2017;56(2):165-7.
57. Silva F, Morais S, Sevivas T, Veiga R, Salvado R, Taborda A. Severe intracranial haemorrhage in neonatal alloimmune thrombocytopenia. *BMJ Case Reports*. 2011.
58. Singh SA, Pollard J, Singhal N. Fetomaternal alloimmune thrombocytopenia presenting as intracerebral bleeding in utero. *Indian journal of pediatrics*. 2005;72(3):269.
59. Murphy MF, Pullon HWH, Metcalfe P, Chapman JF, Jenkins E, Waters AH, et al. Management of fetal alloimmune thrombocytopenia by weekly in utero platelet transfusions. *Vox Sanguinis*. 1990;58(1):45-9.
60. Takada H, Nakamura S, Nishiguchi T, Miyake K, Hamada K, Oshikawa H, et al. Neonatal alloimmune thrombocytopenia associated with anti-human platelet antigen-3a antibody. *Acta Paediatrica Japonica*. 1997;39(3):371-4.
61. Pearlman SA, Meek RS, Cowchock FS, Smith JB, McFarland J, Aster RH. Neonatal alloimmune thrombocytopenia after maternal immunization with paternal mononuclear cells: Successful treatment with intravenous gamma globulin. *American Journal of Perinatology*. 1992;9(5-6):448-51.
62. Kuhn MJ, Couch SM, Binstadt DH, Rightmire DA, Morales A, Khanna NN, et al. Prenatal recognition of central nervous system complications of alloimmune thrombocytopenia. *Computerized Medical Imaging and Graphics*. 1992;16(2):137-42.
63. Hutchinson AL, Dennington PM, Holdsworth R, Downe L. Recurrent HLA-B56 mediated neonatal alloimmune thrombocytopenia with fatal outcomes. *Transfusion and Apheresis Science*. 2015;52(3):311-3.

64. Kato S, Sugiura T, Ueda H, Ito K, Kakita H, Kato I, et al. Massive intracranial hemorrhage caused by neonatal alloimmune thrombocytopenia associated with anti-group A antibody. *Journal of Perinatology*. 2013;33(1):79-82.
65. Groves AM, Clough V, Stevens R. Neonatal alloimmune thrombocytopenia may be less severe in a subsequent pregnancy. *Pediatric Hematology and Oncology*. 2003;20(5):393-8.
66. Ackerman B, Rouse GA, De Lange M, Bedros AA, Sakala EP. The sonographic detection of intracranial hemorrhage due to alloimmune thrombocytopenia. *Journal of Diagnostic Medical Sonography*. 1992;8(5):249-55.
67. Dean LM, McLeary M, Taylor GA. Cerebral hemorrhage in alloimmune thrombocytopenia. *Pediatric Radiology*. 1995;25(6):444-5.
68. Abel M, Bona M, Zawodniak L, Sultan R, Masterson M. Cervical spinal cord hemorrhage secondary to neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2003;25(4):340-2.
69. Prabhu SR, Mishra N, Satoskar PR, Shah RH, Kulkarni BP. Successful Antenatal Management of Foeto-Maternal Alloimmune Thrombocytopenia. *Journal of Obstetrics and Gynecology of India*. 2020;70(6):516-9.
70. Richmond JR, Koufogiannis V, Benjamin A, Warner MN. A case of thrombotic thrombocytopenic purpura and neonatal alloimmune thrombocytopenia in the same pregnancy. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2003;110(5):533-6.
71. Williams T, Wilkinson AG, Kandasamy J, Cooper S, Boardman JP. Antenatal diagnosis of intracranial haemorrhage and porencephalic cyst. *BMJ Case Reports*. 2015;2015 (no pagination).
72. Bertrand G, Bianchi F, Quesne J, Philippe S, Chenet C, Martageix C, et al. A severe case of neonatal thrombocytopenia with a fatal outcome, implicating HPA-12bw fetomaternal platelet alloimmunization. *Transfusion*. 2013;53(2):466-8.
73. Fu J, Yao R, Yong W. A case report of prenatal diagnosis of fetal alloimmune thrombocytopenia: A CARE-compliant article. *Medicine*. 2021;100(24):e26092.
74. Mohila CA, Kubicka ZJ, Ornvold KT, Harris BT. Cerebellar loss and brain-stem atrophy associated with neonatal alloimmune thrombocytopenia in a discordant twin. *Pediatric and Developmental Pathology*. 2010;13(1):55-62.
75. Moncharmont P, Vignal M, Merieux Y, Rigal D. Delayed severe HPA-5b neonatal alloimmune thrombocytopenia: A case report [2]. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2007;20(1):75-6.
76. Barbieri S, Copeta A, Revelli N, Malagoli A, Montani A, Sartori E, et al. HLA class I and HPA9b related fetal-neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Transfusion Medicine*. 2022;32(1):88-90.
77. Curtis BR, Bussel JB, Manco-Johnson MJ, Aster RH, McFarland JG. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia in pregnancies involving in vitro fertilization: A report of four cases. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2005;192(2):543-7.
78. Wendel K, Akkok CA, Kutzsche S. Neonatal alloimmune thrombocytopenia associated with maternal HLA antibodies. *BMJ Case Reports*. 2017;2017 (no pagination).
79. Pietz J, Kiefel V, Sontheimer D, Kobialka B, Linderkamp O, Mueller-Eckhardt C. High-dose intravenous gammaglobulin for neonatal alloimmune thrombocytopenia in twins. *Acta Paediatrica Scandinavica*. 1991;80(1):129-32.
80. Lakkaraja M, Berkowitz RL, Vinograd CA, Manotas KC, Jin JC, Ferd P, et al. Omission of fetal sampling in treatment of subsequent pregnancies in fetal-neonatal alloimmune thrombocytopenia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016;215(4):e1-471.

81. Refsum E, Meinke S, Gryfelt G, Wikman A, Hoglund P. Adding to the complexity of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: Reduced fibrinogen binding in the presence of anti-HPA-1a antibody and hypo-responsive neonatal platelets. *Thrombosis Research*. 2018;162:69-76.
82. Bussel JB, Berkowitz RL, Hung C, Kolb EA, Wissert M, Primiani A, et al. Intracranial hemorrhage in alloimmune thrombocytopenia: Stratified management to prevent recurrence in the subsequent affected fetus. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2010;203(2):e1-135.
83. Dale ST, Coleman LT. Neonatal alloimmune thrombocytopenia: Antenatal and postnatal imaging findings in the pediatric brain. *American Journal of Neuroradiology*. 2002;23(9):1457-65.
84. Bussel JB, Zacharoulis S, Kramer K, McFarland JG, Pauliny J, Kaplan C. Clinical and diagnostic comparison of neonatal alloimmune thrombocytopenia to non-immune cases of thrombocytopenia. *Pediatric Blood and Cancer*. 2005;45(2):176-83.
85. Sainio S, Javela K, Tuimala J, Koskinen S. Usefulness of maternal anti-HPA-1a antibody quantitation in predicting severity of foetomaternal alloimmune thrombocytopenia. *Transfusion Medicine*. 2013;23(2):114-20.
86. Delbos F, Bertrand G, Croisille L, Bierling P, Ansart-Pirenne H, Kaplan C. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: Predictive factors of intracranial hemorrhage. *Tissue Antigens*. 2015;85(5):366-7.
87. 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.
88. Staff A, Kvie A, Langesæter A, Michelsen TM, Moe K, Strand KM, et al. Hypertensive svangerskapskomplikasjoner og eklampsi [nettdokument]. Norsk gynekologisk forening, Den norske legeförening; 2020 [updated 16. februar 2020; cited 2022 22. mai]. Available from: <https://www.legeforeningen.no/foreningsledd/fagmed/norsk-gynekologisk-forening/veiledere/veileder-i-fodselsjelp/hypertensive-svangerskapskomplikasjoner-og-eklampsi/>.
89. Bjørø T, Holmen J, Krüger Ø, Midthjell K, Hunstad K, Schreiner T, et al. Prevalens av hypotyreose og hypertyreose i Nord-Trøndelag [nettdokument]. *Tidsskrift for Den norske legeförening*; 2002 [updated 20. april 2002; cited 2022 24. mai]. Available from: <https://tidsskriftet.no/2002/04/tema-thyreoida/prevalens-av-hypotyreose-og-hypertyreose-i-nord-trondelag>.
90. Mandy GT. Infants with fetal (intrauterine) growth restriction [database]. UpToDate, Inc; 2021 [updated 30. august 2021; cited 2022 31. mai]. Available from: [https://www-uptodate-com.mime.uit.no/contents/infants-with-fetal-intrauterine-growth-restriction?search=small%20for%20gestational%20age&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H584200489](https://www.uptodate-com.mime.uit.no/contents/infants-with-fetal-intrauterine-growth-restriction?search=small%20for%20gestational%20age&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H584200489).
91. Sheiner E, Levy A, Katz M, Hershkovitz R, Leron E, Mazor M. Gender does matter in perinatal medicine. *Fetal diagnosis and therapy*. 2004;19(4):366-9.
92. Ulm B, Svolba G, Ulm MR, Bernaschek G, Panzer S. Male fetuses are particularly affected by maternal alloimmunization to D antigen. *Transfusion*. 1999;39(2):169-73.
93. Rosenfeld CS. Sex-specific placental responses in fetal development. *Endocrinology*. 2015;156(10):3422-34.
94. Osei-Kumah A, Smith R, Jurisica I, Caniggia I, Clifton V. Sex-specific differences in placental global gene expression in pregnancies complicated by asthma. *Placenta*. 2011;32(8):570-8.

95. Kapur R, Heitink-Polle KM, Porcelijn L, Bentlage AE, Bruin MC, Visser R, et al. C-reactive protein enhances IgG-mediated phagocyte responses and thrombocytopenia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2015;125(11):1793-802.
96. Johnsen SL, Helbig A, Melbye Michelsen TM, Skaug HA, Tappert C. Tvillinger [nettdokument]. Norsk gynekologisk forening, Den norske legeforening; 2020 [updated 17. februar 2020; cited 2022 22. mai]. Available from: <https://www.legeforeningen.no/foreningsledd/fagmed/norsk-gynekologisk-forening/veiledere/veileder-i-fodselskjelp/tvillinger/>.
97. Staff A. Bias [nettdokument]. De nasjonale forskningsetiske komiteene; 2015 [updated 23. juni 2015; cited 2022 30. mai]. Available from: <https://www.forskningsetikk.no/ressurser/fbib/uavhengighet/bias/>.
98. Hildebrandt T, Powell T. Repeated antenatal intracranial haemorrhage: Magnetic resonance imaging in a fetus with alloimmune thrombocytopenia. *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition*. 2002;87(3):F222-F3.
99. Rayment R, Birchall J, Yarranton H, Hewertson J, Allen D, Murphy MF, et al. Neonatal alloimmune thrombocytopenia. *British Medical Journal*. 2003;327(7410):331-2.
100. Goldman M, Trudel E, Richard L, Khalife S, Spurll GM. Neonatal alloimmune thrombocytopenia due to anti-HPA-2b (anti-Ko^a). *Immunohematology*. 2003;19(2):43-6.
101. Kataoka S, Kobayashi H, Chiba K, Nakamura M, Shinada S, Morita S, et al. Neonatal alloimmune thrombocytopenia due to an antibody against a labile component of human platelet antigen-3b (Bak b). *Transfusion Medicine*. 2004;14(6):419-23.
102. Wong JPL, Seow WT, Yeo GSH. Characteristics of six newborn infants with postnatal findings of severe intracranial haemorrhage. *Annals of the Academy of Medicine Singapore*. 2004;33(6):789-92.
103. Castro Conde JR, Martinez ED, Rodriguez RC, Rodriguez De Hoyos AL. CNS siderosis and dandy-walker variant after neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Pediatric Neurology*. 2005;32(5):346-9.
104. Cota F, Zuppa AA, Luciano R, Gallini F, Savarese I, Alighieri G, et al. A severe case of intracranial hemorrhage due to alloimmune thrombocytopenia. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2008;21(11):852-4.
105. Wilke M, Muller-Hansen I, Wernet D, Nagele T, Poets CF. Severe bilateral intracranial haemorrhage due to alloimmune thrombozytopenia in a premature infant. *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition*. 2009;94(6):F427-F8.
106. Taaning E, Jensen L, Varming K. Simultaneous occurrence of foetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia and neonatal neutropenia due to maternal neutrophilic autoantibodies: A case study and review of the literature. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. 2012;101(9):896-9.
107. Eriksen BH, Husebekk A, Fugelseth D, Salberg KR, Lindemann R. A newborn with petechiae. *Tidsskrift for den Norske laegeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny raeke*. 2013;133(7):761-4.
108. Dony A, Buenerd A, Pondarre C. Neonatal alloimmune thrombocytopenia with Amegakaryocytosis, B Lymphopenia, and Villitis. *Pediatrics*. 2018;141(Supplement 5):S506-S9.
109. Uenaka M, Morizane M, Tanimura K, Deguchi M, Ebina Y, Hashimoto M, et al. Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia: A Report of Four Cases. *The Kobe journal of medical sciences*. 2019;64(6):E197-E9.
110. Carter R, Niemi AK. Severe thrombocytopenia and intracranial hemorrhage in a newborn with Noonan syndrome and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Platelets*. 2021.

111. Burrows RF, Kelton JG. Fetal thrombocytopenia and its relation to maternal thrombocytopenia. *New England Journal of Medicine*. 1993;329(20):1463-6.
112. Kanhai HHH, Van Den Akker ESA, Walther FJ, Brand A. Intravenous immunoglobulins without initial and follow-up cordocentesis in alloimmune fetal and neonatal thrombocytopenia at high risk for intracranial hemorrhage. *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2006;21(1):55-60.
113. Bertrand G, Martageix C, Jallu V, Vitry F, Kaplan C. Predictive value of sequential maternal anti-HPA-1a antibody concentrations for the severity of fetal alloimmune thrombocytopenia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2006;4(3):628-37.
114. 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.
115. Taaning E, Petersen S, Reinholdt J, Bock J, Svejgaard A. Neonatal immune thrombocytopenia due to allo- or autoantibodies. Clinical and immunological analysis of 83 cases. *Platelets*. 1994;5(1):53-8.
116. Chaoying M, Junwu G, Chituwo BM. Intraventricular haemorrhage and its prognosis, prevention and treatment in term infants. *Journal of Tropical Pediatrics*. 1999;45(4):237-40.
117. Mackenzie F, Brennand J, Peterkin M, Cameron A. Management of fetal alloimmune thrombocytopenia: A less invasive option? *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 1999;19(2):119-21.
118. Glade-Bender J, McFarland JG, Kaplan C, Porcelijn L, Bussel JB. Anti-HPA-3A induces severe neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Journal of Pediatrics*. 2001;138(6):862-7.
119. Althaus J, Weir EG, Askin F, Kickler TS, Blakemore K. Chronic villitis in untreated neonatal alloimmune thrombocytopenia: An etiology for severe early intrauterine growth restriction and the effect of intravenous immunoglobulin therapy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2005;193(3 SUPPL.):1100-4.
120. Ghevaert C, Campbell K, Stafford P, Metcalfe P, Casbard A, Smith GA, et al. HPA-1a antibody potency and bioactivity do not predict severity of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. *Transfusion*. 2007;47(7):1296-305.
121. Knight M, Pierce M, Allen D, Kurinczuk JJ, Spark P, Roberts DJ, et al. The incidence and outcomes of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia: A UK national study using three data sources. *British Journal of Haematology*. 2011;152(4):460-8.
122. Bertrand G, Drame M, Martageix C, Kaplan C. Prediction of the fetal status in noninvasive management of alloimmune thrombocytopenia. *Blood*. 2011;117(11):3209-13.
123. Madani K, Kamphuis MM, Lopriore E, Porcelijn L, Oepkes D. Delayed diagnosis of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: A cause of perinatal mortality and morbidity. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2012;119(13):1612-6.
124. Van Der Lugt NM, Kamphuis MM, Paridaans NPM, Figuee A, Oepkes D, Walther FJ, et al. Neonatal outcome in alloimmune thrombocytopenia after maternal treatment with intravenous immunoglobulin. *Blood Transfusion*. 2015;13(1):66-71.
125. Kamphuis MM, Tiller H, Van Den Akker ES, Westgren M, Tiblad E, Oepkes D. Fetal and Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia: Management and Outcome of a Large International Retrospective Cohort. *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2017;41(4):251-7.
126. Martillotti G, Rypens F, David M, Catalfamo N, Dube J, Taillefer C, et al. Association between Fetal Cerebral Ventriculomegaly and Platelet Alloimmunisation. *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2017;42(1):35-41.
127. Refsum E, Hakansson S, Mortberg A, Wikman A, Westgren M. Intracranial hemorrhages in neonates born from 32 weeks of gestation-low frequency of associated fetal

- and neonatal alloimmune thrombocytopenia: a register-based study. *Transfusion*. 2018;58(1):223-31.
128. Jin JC, Lakkaraja MM, Ferd P, Manotas K, Gabor J, Wissert M, et al. Maternal sensitization occurs before delivery in severe cases of fetal alloimmune thrombocytopenia. *American Journal of Hematology*. 2019;94(8):E213-E5.
129. Sachs UJ, Wienzek-Lischka S, Duong Y, Qiu D, Hinrichs W, Cooper N, et al. Maternal antibodies against paternal class I human leukocyte antigens are not associated with foetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *British Journal of Haematology*. 2020;189(4):751-9.
130. de Vos TW, Porcelijn L, Hofstede - van Egmond S, Pajkrt E, Oepkes D, Lopriore E, et al. 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*. 2021;195(4):595-603.
131. Paidas MJ, Berkowitz RL, Lynch L, Lockwood CJ, Lapinski R, McFarland JG, et al. Alloimmune thrombocytopenia: Fetal and neonatal losses related to cordocentesis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1995;172(2 D):475-9.
132. Ward MJ, Pauliny J, Lipper EG, Bussel JB. Long-term effects of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia and its antenatal treatment on the medical and developmental outcomes of affected children. *American Journal of Perinatology*. 2006;23(8):487-92.
133. Wienzek-Lischka S, König IR, Papenkort EM, Hackstein H, Santoso S, Sachs UJ, et al. 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*. 2017;57(3):533-40.
134. Berkowitz RL, Kolb EA, McFarland JG, Wissert M, Primani A, Lesser M, et al. Parallel randomized trials of risk-based therapy for fetal alloimmune thrombocytopenia. *Obstetrics and Gynecology*. 2006;107(1):91-6.
135. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *International Journal of Surgery*. 2021;88:105906.
136. Berner E, Hansen KH, Spydslaug A. Spontanabort [nettdokument]. Norsk gynekologisk forening, Den norske legeforening; 2021 [updated 12. februar 2021; cited 2022 5. mai]. Available from: <https://www.legeforeningen.no/foreningsledd/fagmed/norsk-gynekologisk-forening/veiledere/veileder-i-gynekologi/spontanabort/>.
137. Helgadóttir LB, Turowski G, T. HJ, A. SA, S. BC, S. P, et al. Intrauterin fosterdød, dødfødsel, utredning [nettdokument]. Norsk gynekologisk forening, Den norske legeforening; 2020 [updated 16. februar 2020; cited 2022 5. mai]. Available from: <https://www.legeforeningen.no/foreningsledd/fagmed/norsk-gynekologisk-forening/veiledere/veileder-i-fødselshjelp/intrauterin-fosterdod/>.
138. Karlsen HO, Ebbing C, Acharya G, Sitras V, Myklestad K. Intrauterin veksthemming [nettdokument]. Norsk gynekologisk forening, Den norske legeforening; 2020 [updated 16. februar 2020; cited 2022 5. mai]. Available from: <https://www.legeforeningen.no/foreningsledd/fagmed/norsk-gynekologisk-forening/veiledere/veileder-i-fødselshjelp/intrauterin-veksthemming/>.
139. Skjaerven R, Gjessing HK, Bakketeig LS. Birthweight by gestational age in Norway. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2000;79(6):440-9.

Tabeller

Tabell 1. Oversikt over inkluderte artikler og antall ICH affiserte svangerskap grunnet FNAIT som er inkludert fra hver enkelt artikkel.

Referanse	Antall ICH affiserte svangerskap
Case-reports	
Y. Giovangrandi et al, 1990 (50) <i>Very early intracranial haemorrhage in alloimmune fetal thrombocytopenia</i>	1
MF. Murphy et al, 1990 (59) <i>Management of fetal alloimmune thrombocytopenia by weekly in utero platelet transfusions</i>	1
J. Pietz et al, 1991 (79) <i>High-dose intravenous gammaglobulin for neonatal alloimmune thrombocytopenia in twins</i>	1
B. Ackerman et al, 1992 (66) <i>The sonographic detection of intracranial hemorrhage due to alloimmune thrombocytopenia</i>	2
MJ. Kuhn et al, 1992 (62) <i>Prenatal recognition of central nervous system complications of alloimmune thrombocytopenia</i>	2
SA. Pearlman et al, 1992 (61) <i>Neonatal alloimmune thrombocytopenia after maternal immunization with paternal mononuclear cells: Successful treatment with intravenous gamma globulin</i>	1
MF. Murphy et al, 1993 (51) <i>Antenatal management of severe feto-maternal alloimmune thrombocytopenia: HLA incompatibility may affect responses to fetal platelet transfusions</i>	3
MF. Murphy et al, 1994 (54) <i>Antenatal management of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia--report of 15 affected pregnancies</i>	1
LM. Dean et al, 1995 (67) <i>Cerebral hemorrhage in alloimmune thrombocytopenia. Pediatric Radiology</i>	1
K. Matsui et al, 1995 (20) <i>Perinatal intracranial hemorrhage due to severe neonatal alloimmune thrombocytopenic purpura (NAITP) associated with anti-Yukb (HPA-4a) antibodies</i>	1
H. Takada et al, 1997 (60) <i>Neonatal alloimmune thrombocytopenia associated with anti-human platelet antigen-3a antibody</i>	1
U. Sharif et al, 2001 (52) <i>Prenatal intracranial hemorrhage and neurologic complications in alloimmune thrombocytopenia</i>	3
SJ. Stanworth et al, 2001 (53) <i>Fetomaternal alloimmune thrombocytopenia presenting antenatally as hydrops fetalis</i>	1
T. Hildebrandt et al, 2002 (98) <i>Repeated antenatal intracranial haemorrhage: Magnetic resonance imaging in a fetus with alloimmune thrombocytopenia</i>	1
R. Rayment et al, 2003 (99) <i>Neonatal alloimmune thrombocytopenia</i>	1
M. Abel et al, 2003 (68) <i>Cervical spinal cord hemorrhage secondary to neonatal alloimmune thrombocytopenia</i>	1
M. Goldman et al, 2003 (100) <i>Neonatal alloimmune thrombocytopenia due to anti-HPA-2b (anti-Ko^a)</i>	1
AM. Groves et al, 2003 (65) <i>Neonatal alloimmune thrombocytopenia may be less severe in a subsequent pregnancy</i>	2
JR. Richmond et al, 2003 (70) <i>A case of thrombotic thrombocytopenic purpura and neonatal alloimmune thrombocytopenia in the same pregnancy</i>	1

S. Kataoka et al, 2004 (101) Neonatal alloimmune thrombocytopenia due to an antibody against a labile component of human platelet antigen-3b (Bak b)	1
JPL. Wong et al, 2004 (102) Characteristics of six newborn infants with postnatal findings of severe intracranial haemorrhage	1
JR. Castro Conde et al, 2005 (103) CNS siderosis and dandy-walker variant after neonatal alloimmune thrombocytopenia	1
BR. Curtis et al, 2005 (77) Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia in pregnancies involving in vitro fertilization: A report of four cases	1
SA. Singh et al, 2005 (58) Fetomaternal alloimmune thrombocytopenia presenting as intracerebral bleeding in utero	1
P. Moncharmont et al, 2007 (75) Delayed severe HPA-5b neonatal alloimmune thrombocytopenia: A case report	1
D. Paladini et al, 2007 (55) Massive fetal hemorrhage and fetomaternal alloimmune thrombocytopenia from human platelet antigen 5b incompatibility: an unusual association	1
F. Cota et al, 2008 (104) A severe case of intracranial hemorrhage due to alloimmune thrombocytopenia	1
M. Wilke et al, 2009 (105) Severe bilateral intracranial haemorrhage due to alloimmune thrombozytopenia in a premature infant	1
CA. Mohila et al, 2010 (74) Cerebellar loss and brain-stem atrophy associated with neonatal alloimmune thrombocytopenia in a discordant twin	1
J. Beachy, 2011 (13) Neonatal alloimmune thrombocytopenia: a case study	1
F. Silva et al, 2011 (57) Severe intracranial haemorrhage in neonatal alloimmune thrombocytopenia	1
E. Taaning et al, 2012 (106) Simultaneous occurrence of foetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia and neonatal neutropenia due to maternal neutrophilic autoantibodies: A case study and review of the literature	1
BH. Eriksen et al, 2013 (107) A newborn with petechiae	1
G. Bertrand et al, 2013 (72) A severe case of neonatal thrombocytopenia with a fatal outcome, implicating HPA-12bw fetomaternal platelet alloimmunization	1
S. Kato et al, 2013 (64) Massive intracranial hemorrhage caused by neonatal alloimmune thrombocytopenia associated with anti-group A antibody	1
AL. Hutchinson et al, 2015 (63) Recurrent HLA-B56 mediated neonatal alloimmune thrombocytopenia with fatal outcomes	1
T. Williams et al, 2015 (71) Antenatal diagnosis of intracranial haemorrhage and porencephalic cyst	1
K. Wendel et al, 2017 (78) Neonatal alloimmune thrombocytopenia associated with maternal HLA antibodies	1
E. Meler et al, 2017 (56) Fatal alloimmune thrombocytopenia due to anti-HLA alloimmunization in a twin pregnancy: A very infrequent complication of assisted reproduction	1
A. Dony et al, 2018 (108) Neonatal alloimmune thrombocytopenia with Amegakaryocytosis, B Lymphopenia, and Villitis	1
M. Uenaka et al, 2019 (109) Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia: A Report of Four Cases	1
SR. Prabhu et al, 2020 (69) Successful Antenatal Management of Foeto-Maternal Alloimmune Thrombocytopenia	1
J. Fu et al, 2021 (73) A case report of prenatal diagnosis of fetal alloimmune thrombocytopenia: A CARE-compliant article	1
R. Carter et al, 2021 (110) Severe thrombocytopenia and intracranial hemorrhage in a newborn with Noonan syndrome and neonatal alloimmune thrombocytopenia	1

S. Barbieri et al, 2022 (76) <i>HLA class I and HPA9b related fetal-neonatal alloimmune thrombocytopenia</i>	1
Prospektive kohortstudier	
RF. Burrows et al, 1993 (111) <i>Fetal thrombocytopenia and its relation to maternal thrombocytopenia</i>	3
HHH. Kanhai et al, 2006 (112) <i>Intravenous immunoglobulins without initial and follow-up cordocentesis in alloimmune fetal and neonatal thrombocytopenia at high risk for intracranial hemorrhage</i>	5
G. Bertrand et al, 2006 (113) <i>Predictive value of sequential maternal anti-HPA-1a antibody concentrations for the severity of fetal alloimmune thrombocytopenia</i>	7
J. Kjeldsen-Kragh et al, 2007 (114) <i>A screening and intervention program aimed to reduce mortality and serious morbidity associated with severe neonatal alloimmune thrombocytopenia</i>	2
JB. Bussel et al, 2010 (82) <i>Intracranial hemorrhage in alloimmune thrombocytopenia: Stratified management to prevent recurrence in the subsequent affected fetus</i>	5
H. Tiller et al, 2016 (87) <i>True risk of fetal/neonatal alloimmune thrombocytopenia in subsequent pregnancies: A prospective observational follow-up study</i>	1
Retrospektive kohortstudier	
E. Taaning et al, 1994 (115) <i>Neonatal immune thrombocytopenia due to allo- or autoantibodies</i>	7
M. Chaoying et al, 1999 (116) <i>Intraventricular haemorrhage and its prognosis, prevention and treatment in term infants</i>	9
F. Mackenzie et al, 1999 (117) <i>Management of fetal alloimmune thrombocytopenia: A less invasive option?</i>	3
J. Glade-Bender et al, 2001 (118) <i>Anti-HPA-3A induces severe neonatal alloimmune thrombocytopenia</i>	2
ST. Dale et al, 2002 (83) <i>Neonatal alloimmune thrombocytopenia: Antenatal and postnatal imaging findings in the pediatric brain</i>	6
JE. Birchall et al, 2003 (44) <i>European collaborative study of the antenatal management of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia</i>	3
J. Althaus et al, 2005 (119) <i>Chronic villitis in untreated neonatal alloimmune thrombocytopenia: An etiology for severe early intrauterine growth restriction and the effect of intravenous immunoglobulin therapy</i>	2
JB. Bussel et al, 2005 (84) <i>Clinical and diagnostic comparison of neonatal alloimmune thrombocytopenia to non-immune cases of thrombocytopenia</i>	12
C. Ghevaert et al, 2007 (120) <i>HPA-1a antibody potency and bioactivity do not predict severity of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia</i>	18
C. Ghevaert et al, 2007 (46) <i>Management and outcome of 200 cases of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia</i>	26
AB. Te Pas et al, 2007 (12) <i>Postnatal management of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: The role of matched platelet transfusion and IVIG</i>	5
M. Knight et al, 2011 (121) <i>The incidence and outcomes of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia: A UK national study using three data sources</i>	24
G. Bertrand et al, 2011 (122) <i>Prediction of the fetal status in noninvasive management of alloimmune thrombocytopenia</i>	9
K. Madani et al, 2012 (123) <i>Delayed diagnosis of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: A cause of perinatal mortality and morbidity</i>	3
S. Sainio et al, 2013 (85) <i>Usefulness of maternal anti-HPA-1a antibody quantitation in predicting severity of foetomaternal alloimmune thrombocytopenia</i>	12

H. Tiller et al, 2013 (18) <i>Fetal intracranial haemorrhages caused by fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: An observational cohort study of 43 cases from an international multicentre registry</i>	43
F. Delbos et al, 2015 (86) <i>Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: Predictive factors of intracranial hemorrhage</i>	27
NM. Van Der Lugt et al, 2015 (124) <i>Neonatal outcome in alloimmune thrombocytopenia after maternal treatment with intravenous immunoglobulin</i>	1
GL. Crighton et al, 2017 (11) <i>Contemporary management of neonatal alloimmune thrombocytopenia: good outcomes in the intravenous immunoglobulin era: results from the Australian neonatal alloimmune thrombocytopenia registry</i>	7
MM. Kamphuis et al, 2017 (125) <i>Fetal and Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia: Management and Outcome of a Large International Retrospective Cohort</i>	23
G. Martillotti et al, 2017 (126) <i>Association between Fetal Cerebral Ventriculomegaly and Platelet Alloimmunisation</i>	1
E. Refsum et al, 2018 (127) <i>Intracranial hemorrhages in neonates born from 32 weeks of gestation-low frequency of associated fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: a register-based study</i>	3
JC. Jin et al, 2019 (128) <i>Maternal sensitization occurs before delivery in severe cases of fetal alloimmune thrombocytopenia</i>	21
D. Winkelhorst et al, 2019 (19) <i>Perinatal Outcome and Long-Term Neurodevelopment after Intracranial Haemorrhage due to Fetal and Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia</i>	21
UJ. Sachs et al, 2020 (129) <i>Maternal antibodies against paternal class I human leukocyte antigens are not associated with foetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia</i>	16
TW. de Vos et al, 2021 (130) <i>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</i>	22
Kasus-kontroll studier	
MJ. Paidas et al, 1995 (131) <i>Alloimmune thrombocytopenia: Fetal and neonatal losses related to cordocentesis</i>	1
Ward et al, 2006 (132) <i>Long-term effects of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia and its antenatal treatment on the medical and developmental outcomes of affected children</i>	12
S. Wienzek-Lischka et al, 2017 (133) <i>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</i>	Eksakt antall ikke oppgitt
Randomiserte kontrollerte studier (RCTs)	
RL. Berkowitz et al, 2006 (134) <i>Parallel randomized trials of risk-based therapy for fetal alloimmune thrombocytopenia</i>	3
RL. Berkowitz et al, 2007 (40) <i>Antepartum treatment without early cordocentesis for standard-risk alloimmune thrombocytopenia: A randomized controlled trial</i>	2
M. Lakkaraja et al, 2016 (80) <i>Omission of fetal sampling in treatment of subsequent pregnancies in fetal-neonatal alloimmune thrombocytopenia</i>	3

Tabell 2. Maternelle karakteristika i ICH affiserte svangerskap i case-reports (n = 52), observasjonsstudier/RCTs (n = 370) og totalt (n = 422).

Karakteristika	Case-reports	Observasjonsstudier/RCTs	Totalt	% (95 % KI)
Mors alder i år, gjennomsnitt (range)	29,6 (21-45)	29,5 (21-41)	29,6 (21-45)	
Paritet, n (%)				
- Førstefødte barn	17 (44)	82 (86)	99 (74)	0,74 (0,66-0,81)
- Para 1	13 (33)	9 (9)	22 (17)	
- Para 2	8 (21)	3 (3)	11 (8)	
- Para 3	1 (2)	1 (1)	2 (1)	
Gravida status, n (%)				
- Primigravida	11 (31)	45 (68)	56 (55)	0,55 (0,45-0,64)
- Gravida 2	12 (33)	11 (17)	23 (23)	
- Gravida 3	8 (22)	7 (11)	15 (15)	
- Gravida 4	5 (14)	3 (5)	8 (8)	
Spontanabort 2. trimester i tidl. svangerskap, n (%)	2 (6) ¹	10 (10) ²	12 (9)	0,09 (0,05-0,15)
ICH i tidligere svangerskap, n (%)	2 (29) ³	14 (14) ²	16 (15)	0,15 (0,10-0,23)
Maternell helse, n (%)				
- Hypertensive svangerskapskomplikasjoner	3 (9)	5 (9)	8 (9)	0,09 (0,05-0,17), p > 0,48 NS ⁴
- Hypo-/hypertyreose	3 (9)	0	3 (3)	0,03 (0,01-0,09)
Forløsningsmetode, n (%) ⁵				
- Vaginal	13 (32)	44 (48)	57 (43)	
- Keisersnitt	27 (68)	48 (52)	75 (57)	0,57 (0,48-0,65)
Antenatal behandling, n (%)				
- IVIG	4 (50)	53 (27) ⁶	57 (31)	
- Steroider	3 (38)	13 (7) ⁶	16 (9)	
- Intrauterin platetransfusjon	2 (25)	15 (7) ⁶	17 (9)	
- Ingen	1 (13)	114 (73) ⁶	115 (63)	0,63 (0,56-0,70)
Tvillingsvangerskap, n (%)	5 (100)	2 (9)	7 (26)	0,26 (0,13-0,45), p < 0,0001 ⁷

Prosent beregnes fra totalt antall ICH affiserte svangerskap der data oppgis.

95 % konfidensintervall (KI) beregnes med Wilson Score Interval metode. P-verdi kalkulert med z-test. NS = not significant.

¹ Beregnes fra totalt antall ICH affiserte svangerskap der data om tidligere abort og/eller IUFD oppgis (n = 35).

² Beregnes fra totalt antall ICH affiserte svangerskap der data om tidligere abort, IUFD og/eller ICH oppgis (n = 99).

³ Beregnes fra totalt antall ICH affiserte svangerskap blant multipara (der data om paritet er oppgitt) og der data om ICH i tidligere svangerskap oppgis (n = 7).

⁴ Sammenlignet med frekvens av hypertensive svangerskapskomplikasjoner i en generell gravid populasjon i Norge (7-10 %).

⁵ Ekskludert provoserte aborter (n = 4 for case-reports, n = 24 for observasjonsstudier/RCTs).

⁶ Ekskludert 12 tilfeller som fikk antenatal behandling, men ikke klassifiserbart grunnet mangelfulle individuelle opplysninger.

⁷ Sammenlignet med frekvens av flerlinger i en generell gravid populasjon i Norge (1,5 %).

Tabell 3. Karakteristika ved ICH affiserte fostre/nyfødte i case-reports (n = 54), observasjonsstudier/RCTs (n = 370) og totalt (n = 424).

Karakteristika	Case-reports	Observasjonsstudier/RCTs	Totalt	% (95 % KI)
Kjønn, n (%)				
- Gutt	23 (58)	64 (67)	87 (64)	0,64 (0,56-0,72), p = 0,0025 ¹
- Jente	17 (42)	32 (33)	49 (36)	
Tidspunkt for forløsning, n (%) ²				
- Prematur	17 (39)	68 (61) ³	85 (55)	0,55 (0,47-0,62)
- Termin	27 (61)	43 (39) ³	70 (45)	
Gestasjonsalder forløsning, median (range) i uker	37 (29-41) ⁴	*	*	
ICH (sannsynlig) antenatal, n (%)	24 (49)	135 (62) ⁵	159 (59)	0,59 (0,53-0,65)
Fødselsvekt, SGA, n (%)	16 (43)	16 (21)	32 (28)	0,28 (0,21-0,37)
Helse til foster/nyfødt, n (%)				
- Infeksjon	3 (17)	5 (16)	8 (16)	0,16 (0,09-0,29)
Laveste platetall, median (range) i *10 ⁹ /L	7 (1-70) ⁶	**	*	

Prosent beregnes fra totalt antall ICH affiserte fostre/nyfødte der data var oppgitt.

95 % konfidensintervall (KI) beregnes med Wilson Score Interval metode. P-verdi kalkulert med z-test.

¹ Sammenlignet med frekvens av levendefødte gutter i en generell befolkning (51 %).

² Ekskludert provoserte aborter (n = 4 for case-reports, n = 24 for observasjonsstudier/RCTs).

³ Ekskludert 12 tilfeller der gestasjonsalder ved forløsning kun var oppgitt som et intervall.

⁴ Median og range for 38 av de 44 tilfellene som oppga om forløsning var til termin eller prematurt.

⁵ Ekskludert 16 tilfeller der det var oppgitt gestasjonsalder ved blødningsstart men ikke forløsningstidspunkt.

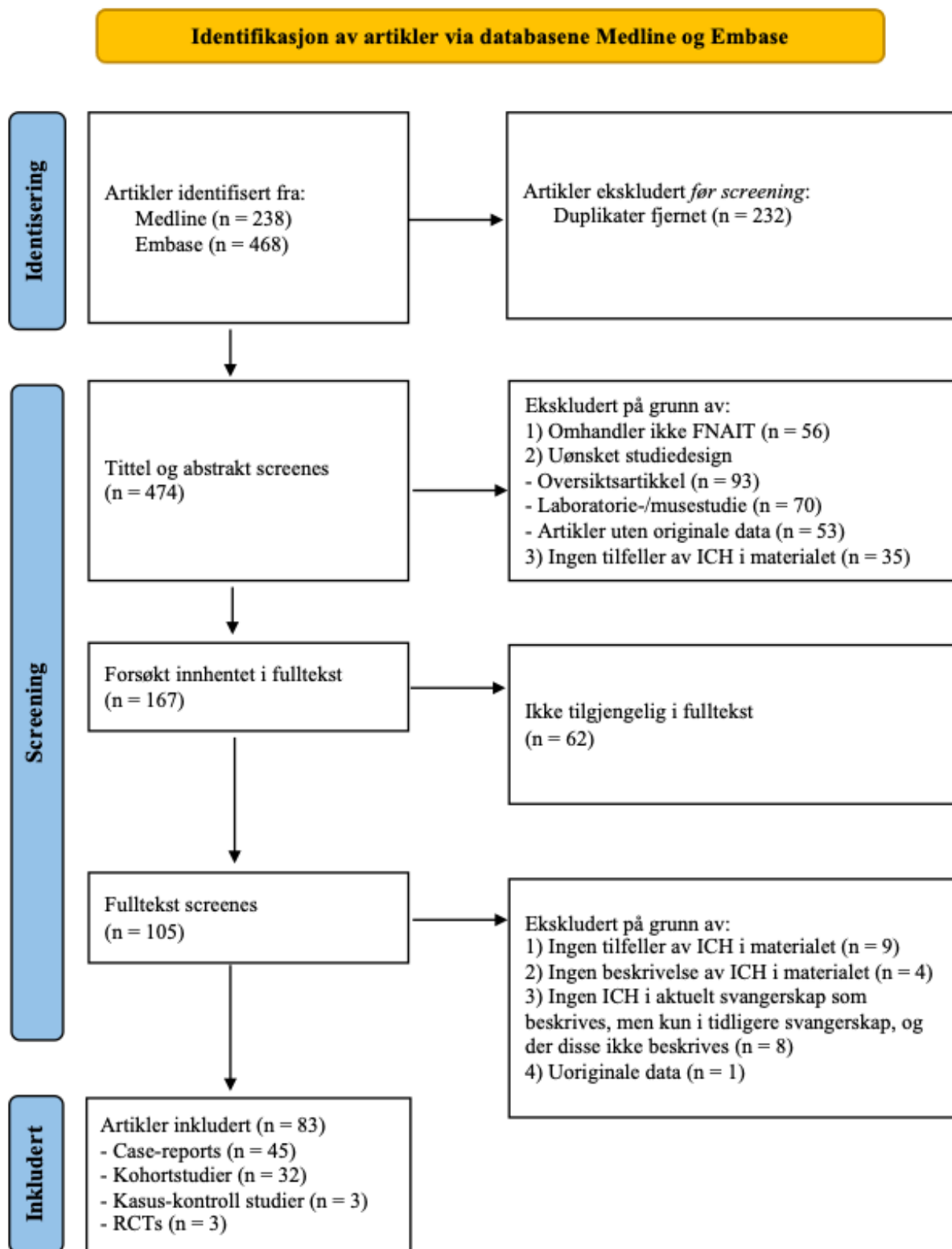
⁶ Data manglet for fem ICH tilfeller.

* Ikke klassifiserbart grunnet mangelfulle individuelle opplysninger.

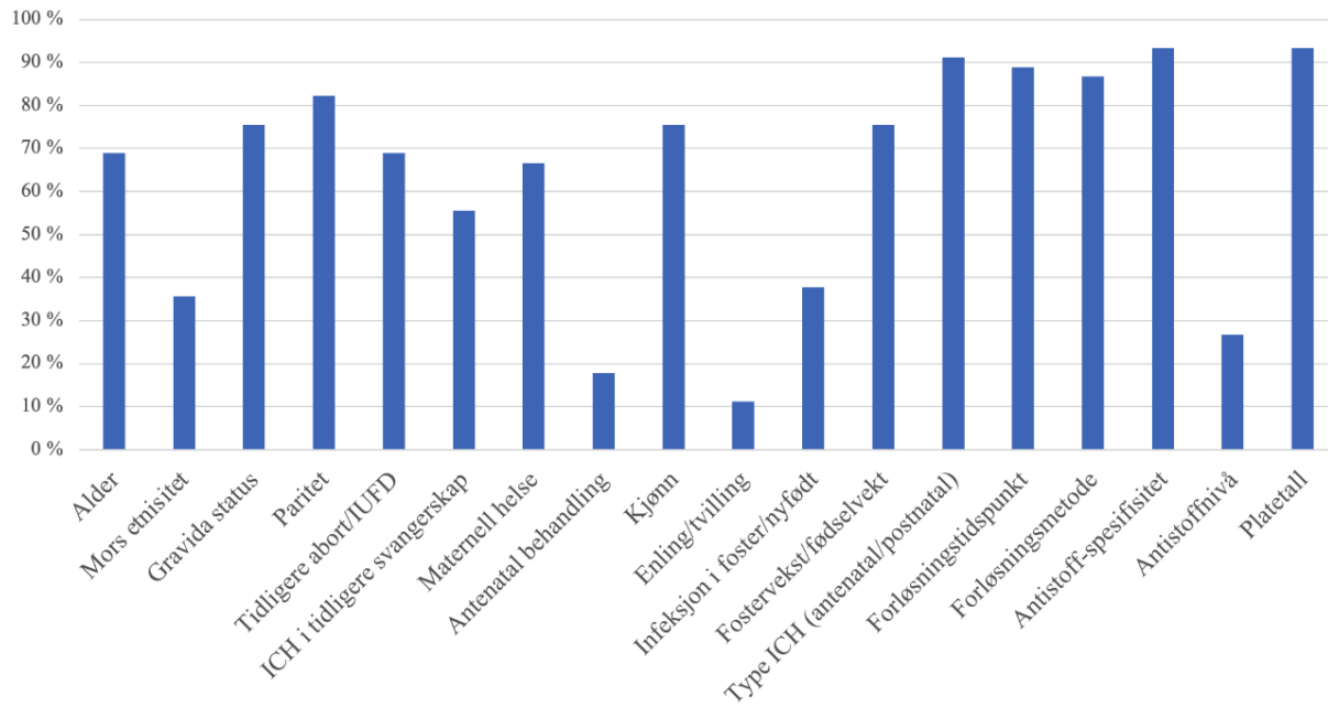
** For 195 tilfeller var det oppgitt individuelle data som kunne grupperes i < 35*10⁹/L, 35-50*10⁹/L og >50*10⁹/L. Blant disse hadde 76 % platetall < 35*10⁹/L og 3 % platetall fra 35-50*10⁹/L.

Figurer

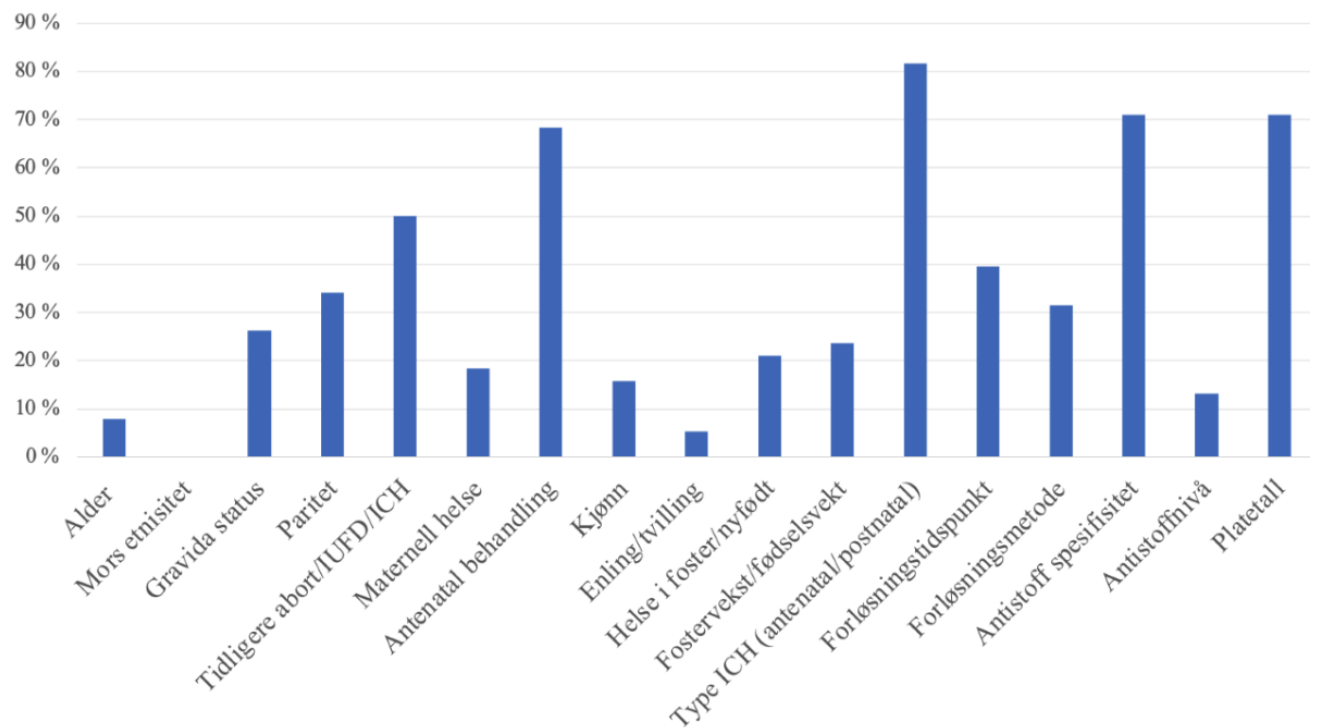
Figur 1. Modifisert PRISMA flytskjema (135) som viser den strukturelle utvelgelsen av artikler.



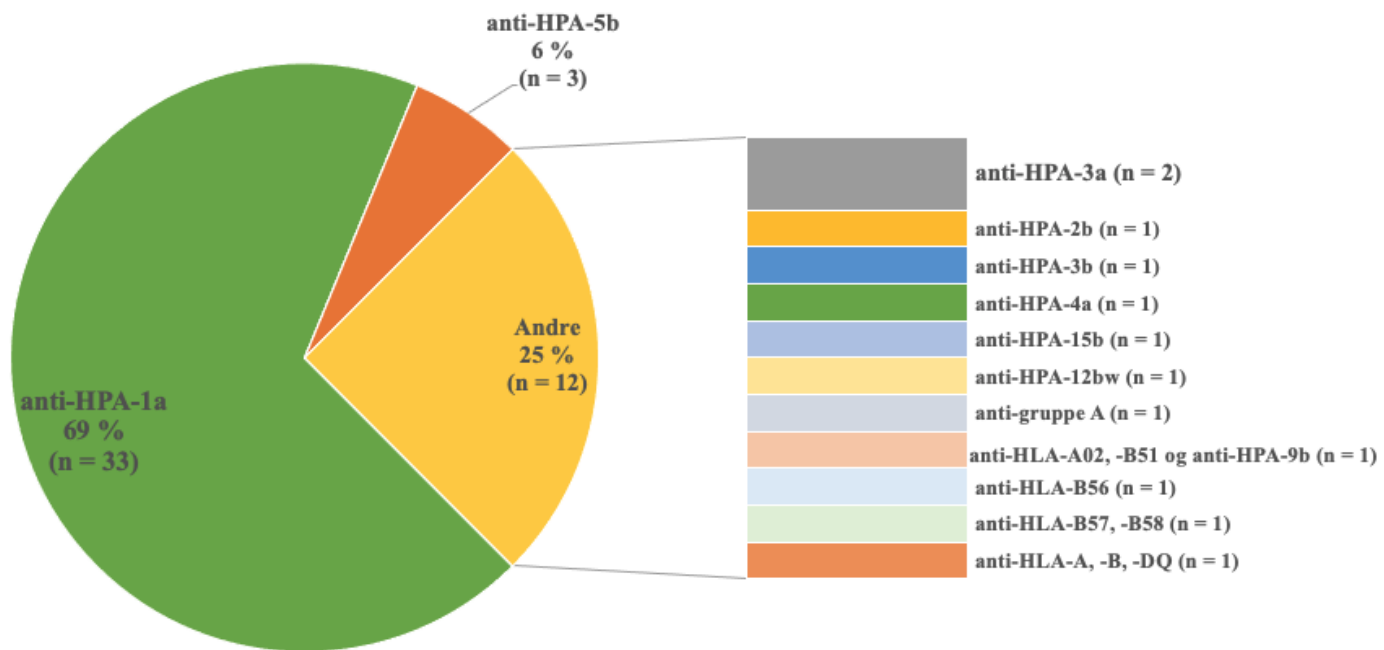
Figur 2. Rapporteringshyppighet av kliniske karakteristika ved ICH tilfeller for 45 case-reports.



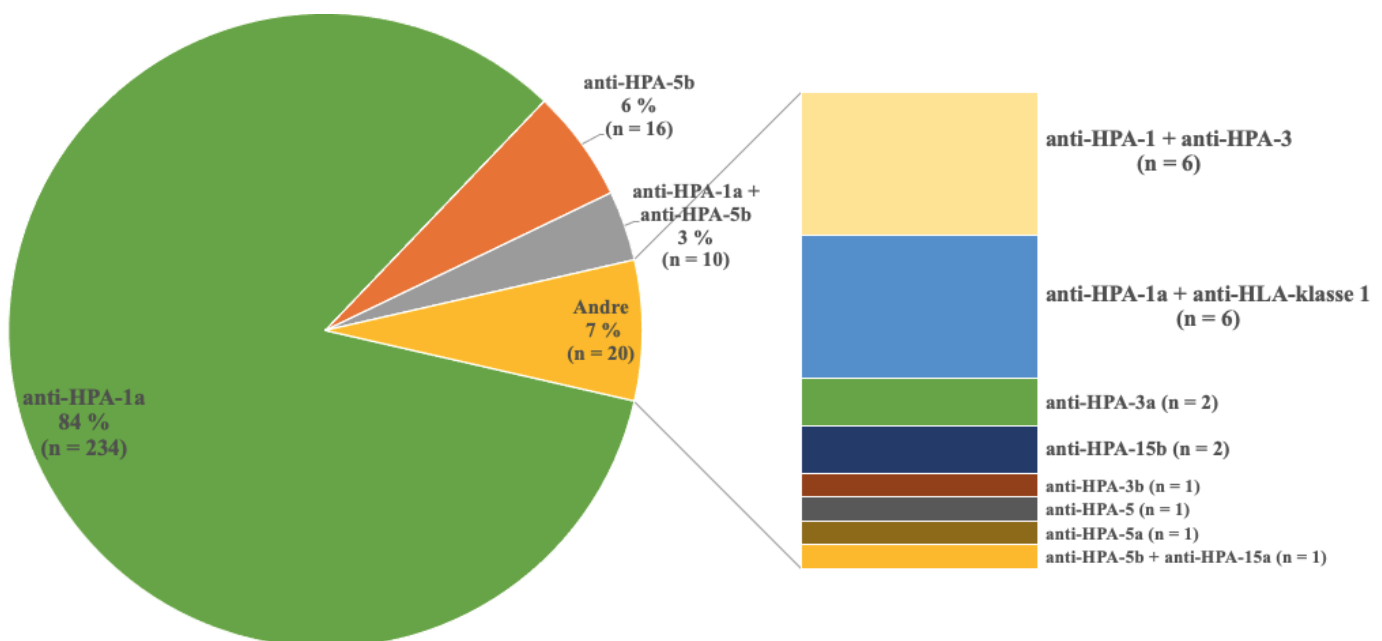
Figur 3. Rapporteringshyppighet av kliniske karakteristika ved ICH tilfeller for 35 observasjonsstudier og 3 RCTs.



Figur 4. Case-reports: Fordeling av alloantistoff-spesifisitet i ICH affiserte svangerskap der data om antistoff-spesifisitet var oppgitt (n = 48).



Figur 5. Observasjonsstudier/RCTs: Fordeling av alloantistoff-spesifisitet i ICH affiserte svangerskap der data om antistoff-spesifisitet var oppgitt (n = 280).



Vedlegg

Vedlegg 1. Strukturert litteratursøk i Ovid Medline etter artikler som omhandler FNAIT-indusert ICH.

#	Søk	Resultat
1	exp Thrombocytopenia, Neonatal Alloimmune/	424
2	(Alloimmune adj3 Thrombocytopeni*).ti,ab,kw.	1032
3	FNAIT.ti,ab,kw.	174
4	FMAIT.ti,ab,kw.	40
5	NAITP.ti,ab,kw.	35
6	NAIT.ti,ab,kw.	249
7	or/1-6	1239
8	exp Intracranial Hemorrhages/	77029
9	(Intracranial adj3 Hemorrhage*).ti,ab,kw.	12475
10	(Intracranial adj3 Haemorrhage*).ti,ab,kw.	2560
11	ICH.ti,ab,kw.	13751
12	or/8-11	91561
13	7 and 12	301
14	limit 13 to (english language and humans and yr="1990 -Current")	238

Vedlegg 2. Strukturert litteratursøk i Ovid Embase etter artikler som omhandler FNAIT-indusert ICH.

#	Søk	Resultat
1	exp Thrombocytopenia, Neonatal Alloimmune/	942
2	(Alloimmune adj3 Thrombocytopeni*).ti,ab,kw.	1661
3	FNAIT.ti,ab,kw.	450
4	FMAIT.ti,ab,kw.	54
5	NAITP.ti,ab,kw.	55
6	NAIT.ti,ab,kw.	413
7	or/1-6	1951
8	exp Intracranial Hemorrhages/	167857
9	(Intracranial adj3 Hemorrhage*).ti,ab,kw.	20425
10	(Intracranial adj3 Haemorrhage*).ti,ab,kw.	4721
11	ICH.ti,ab,kw.	28430
12	or/8-11	185007
13	7 and 12	560
14	limit 13 to (english language and humans and yr="1990 -Current")	468

Vedlegg 3. Definisjoner av hyppig brukte begreper innenfor gynekologi og obstetikk, gruppert etter tilknytning til de kliniske karakteristikaene som kartlegges i denne oppgaven.

Graviditet	<p>Gravida status: Antall graviditeter for en kvinne, inkludert de som resulterte i abort, levende- og dødfødsel.</p> <p>Nulligravida: En kvinne som aldri har vært gravid tidligere (gravida 0).</p> <p>Primigravida: En kvinne som er gravid for første gang, eller har vært gravid én gang (gravida 1).</p> <p>Multigravida: En kvinne som har vært gravid flere enn én gang (gravida ≥ 2).</p>
Paritet	<p>Paritet: Antall fødsler for en kvinne, som defineres fra 22+0 uker og inkluderer både levendefødte og dødfødte.</p> <p>Nullipara: En kvinne som aldri har født (para 0).</p> <p>Primipara: En kvinne som har født én gang (para 1).</p> <p>Multipara: En kvinne som har født to, tre eller fire ganger tidligere.</p>
Abort/IUFD	<p>Tidlig spontanabort: Spontanabort med påvist fosteranlegg med en størrelse som tilsvarer svangerskapslengde 12 uker eller kortere (136).</p> <p>Sein spontanabort: Spontanabort med påvist fosteranlegg med en størrelse som tilsvarer over 12 ukers svangerskapslengde (136).</p> <p>Intrauterin fosterdød (IUFD): Fosterdød etter fullgatte 22 ($\geq 22+0$) svangerskapsuker eller >500 g og omhandler i hovedsak de tilfeller der det ikke har vært tegn til liv før fødselsstart (137).</p>
Fostervekt/ fødselsvekt	<p>Appropriate for gestational age (AGA): Estimert fostervekt ved ultralyd biometri 10-90 persentilen (138).</p> <p>Small for gestational age (SGA): Estimert fostervekt < 10 persentilen eller vektavvik $> \div 14$ % (138).</p>
Forløsningstidspunkt	<p>Termin: Svangerskapsuke 37-42</p> <p>Prematur: Forløst før uke 37</p>
Tidspunkt for ICH	<p>Antenatal: I løpet av svangerskapet, før fødsel</p> <p>Postnatal: Etter fødsel</p>

Vedlegg 4. Kriterier for vurdering av om klinisk informasjon var oppgitt for ICH tilfeller i artiklene. Generelt: Dersom det i samme artikkel var beskrevet flere ICH tilfeller, og en gitt type klinisk informasjon kun var oppgitt for enkelte av tilfellene, men ikke alle, ble faktoren regnet som oppgitt for den aktuelle artikkelen.

Kliniske karakteristika	Kriterier
Mors alder	Oppgitt dersom beskrevet antall år eller fødselsdato.
Mors etnisitet	Oppgitt dersom beskrevet etnisitet eller nasjonalitet.
Gravida status	Oppgitt dersom beskrevet eksakt gravida status, hvilket nummer det ICH affiserte svangerskapet er for kvinnen eller dersom oppgitt paritet og abort status, da gravida status er summen av disse.
Paritet	Oppgitt dersom beskrevet eksakt paritet, hvilket nummer den ICH affiserte fødselen er for kvinnen eller gravida status og samtidig (hvis multigravida) utfall av svangerskapene, herunder hvor mange som var normal, ukomplisert, resulterte i abort, levendefødsel og/eller dødfødsel. Beskrevet gravida status og samtidig (hvis multigravida) utfall av svangerskapene er også et kriterium for at tidligere abort/IUFD og ICH i tidligere svangerskap vurderes som oppgitt.
Tidligere abort/IUFD	I tillegg oppgitt dersom det beskrives om abort/IUFD har forekommet i tidligere svangerskap eller ikke, uavhengig av om gravida status og samtidig (hvis multigravida) utfall av svangerskapene oppgis. «Miscarriage» regnes som spontanabort. «Termination of pregnancy» regnes som provosert abort. «Abortion» eller «A» regnes som uavklart om spontan eller provosert abort.
ICH i tidligere svangerskap	I tillegg oppgitt dersom det beskrives om FNAIT-indusert ICH har forekommet i tidligere svangerskap eller ikke, uavhengig av om gravida status og samtidig (hvis multigravida) utfall av svangerskapene oppgis. Angivelig friske tidligere barn regnes å ikke ha hatt ICH. For at det skal regnes som oppgitt ved beskrevet gravida status og utfall av tidligere svangerskap dersom de endte med abort/IUFD, forutsettes at det redegjøres for type abort (spontan/provosert) og årsak dersom det var provosert abort, sein spontanabort eller IUFD, da det i slike tilfeller er mer sannsynlig at det kan ha vært ICH, i motsetning til tidlig spontanabort som er veldig vanlig og oftest ikke forårsaket av ICH.
Maternell helse	Oppgitt dersom det er inkludert ulike typer av beskrivelser som sier noe om mors helsetilstand i svangerskapet, inkludert pre-eksisterende og svangerskapsutløste sykdommer/tilstander: Spesifikke sykdommer/tilstander, sykdomsgrupper (for eksempel hypertensiv sykdom, hematologisk sykdom, autoimmun sykdom), platetall, medikamentbruk eller blodtransfusjoner. Også oppgitt dersom beskrevet at mor var frisk, at svangerskapet var ukomplisert eller lignende.

Infeksjon i foster/nyfødt	Oppgitt ved beskrivelse om det forelå en infeksjon eller sepsis i foster/nyfødt og/eller om det ble gjort generell/spesifikk utredning for infeksjon, herunder virusprøver, blodkultur eller generelle infeksjonsparametre som CRP/leukocytter.
Behandling	Oppgitt dersom det er beskrevet om kvinnen/foster fikk antenatal behandling eller ikke (intravenøs immunoglobulin, steroider, intrauterin platetransfusjon).
Kjønn	Oppgitt dersom det beskrives eksplisitt.
Tvilling	Oppgitt dersom det beskrives om ICH affisert foster/nyfødt var enling eller tvilling (singleton/twin).
Vekst/vekt	Oppgitt dersom det er brukt ulike typer beskrivelser/begreper som sier noe om enten fostervekst eller fødselsvekt, eksempelvis beskrivelse av om foster/nyfødt har normal, for liten, for stor vekst/vekt, bruk av begrepene intrauterin vekstrestriksjon (IUGR), føtal vekstrestriksjon (FGR), liten for gestasjonsalder (SGA), normal for gestasjonsalder (AGA) og stor for gestasjonsalder (LGA) eller oppgitt fødselsvekt. Dersom oppgitt fødselsvekt ble den brukt til å finne percentil og avgjøre om nyfødt er SGA, AGA eller LGA ved hjelp av de norske kurvene fra Skjaerven et al fra 2000 (139). I oppgaven brukes SGA som indeks for dårlig fostervekst/fødselsvekt beskrevet på overnevnte måter.
Forløsningstidspunkt	Oppgitt dersom det er beskrevet om barnet ble forløst prematurt eller til termin. Regnes også som oppgitt i artikler som kun inkluderer ICH tilfeller som endte med provosert abort. Dersom en artikkel inkluderer flere ICH tilfeller i tillegg til tilfellet som endte med provosert abort, må forløsningstidspunkt være oppgitt for disse for at det skal regnes som oppgitt i artikkelen. Det gjelder også for forløsningsmetode.
Forløsningsmetode	Oppgitt dersom det er beskrevet om keisersnitt eller vaginal fødsel. Indikasjon bemerkes dersom det er beskrevet.
Antenatal/postnatal ICH	Oppgitt dersom det er beskrevet om ICH var sannsynlig oppstått antenatalt eller postnatalt, eller ved beskrivelse av ultralyd-funn før fødsel som viste ICH, eller som kunne være forenlig med dette (eksempelvis hydrocephalus, ventrikulomegali, porencefaliske cyster, hyperekkogene områder), og der undersøkelser etter fødsel bekreftet ICH, eller det beskrives på andre måter at foster/nyfødt hadde ICH. Et slikt tilfelle klassifiseres som sannsynlig antenatalt oppstått ICH. Ved beskrivelse av ultralyd-funn før fødsel som ikke er forenlig med ICH, eventuelt ingen beskrivelse av undersøkelser før fødsel, og der det beskrives først etter fødsel at ICH ble oppdaget i den nyfødte, klassifiseres det som sannsynlig postnatalt oppstått.
Antistoff-spesifisitet	Oppgitt dersom det er beskrevet konkret antistoff-spesifisitet. I fravær av oppgitt antistoff-spesifisitet, regnes det også som oppgitt dersom beskrevet inkompatibilitet mellom et gitt blodpateantigen hos mor og far, eller kun beskrevet at mors blodplater er HPA-1a negative der anti-HPA-1a sannsynligvis vil være årsaken.

Antistoffnivå	Oppgitt dersom det er beskrevet tallverdi i AU/ml, IU/ml, MFI, optical density eller titer.
Platetall	Oppgitt dersom det er beskrevet tallverdi. Platetall var oppgitt med ulik benevning i mange studier, og ble omgjort til per liter ($*10^9/L$), som er den vanligste enheten i Norge.

