



SVENSK FÖRENING FÖR OBSTETRIK OCH GYNEKOLOGI
ARBETS- OCH REFERENSGRUPP
FÖR

PERINATOLOGI

Graviditetsimmunisering

Rapport nr 74
2015

Arbets- och Referensgruppen för Perinatologi

Nr 74
2015

Graviditetsimmunisering

Författare:

Agneta Wikman	Transfusionsmedicin, Karolinska universitetssjukhuset
Ajlana Mulic-Lutvica	Kvinnokliniken, Akademiska Sjukhuset Uppsala
Anna-Lena Bryngelsson	Kvinnokliniken, Universitetssjukhuset Örebro
Birgitta Nilsson Sojka	Transfusionsmedicin, Norrlands Universitetssjukhus
Catarina Andersson	Transfusionsmedicin, Karolinska Universitetssjukhuset
Eleonor Tibblad	Centrum för Fostermedicin, Kvinnokliniken, Karolinska Universitetssjukhuset
Fredrik Ahlsson	Barnkliniken, Akademiska Sjukhuset Uppsala
Gunilla Ajne	Kvinnokliniken, Karolinska Universitetssjukhuset
Göran Lingman	Kvinnokliniken, Skånes Universitetssjukhus, Lunds Universitet
Hans Bokström	Kvinnokliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset Östra
Jens Kjeldsen-Kragh	Transfusionsmedicin, Labmedicin Skåne
Kajsa Bohlin	Neonatalverksamheten, Karolinska Universitetssjukhuset
Miodrag Palfi	Transfusionsmedicin, Universitetssjukhuset i Linköping
Mohammad R. Abedi	Transfusionsmedicin, Universitetssjukhuset Örebro
Mona Söderlund	Kvinnokliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset Östra
Nicholas Holthuis	Transfusionsmedicin, Unilabs AB
Per Odelberg-Johnson	Barnkliniken, Universitetssjukhuset i Linköping
Sara Alson	Kvinnokliniken, Skånes Universitetssjukhus
Tomas Gottvall	Kvinnokliniken, Universitetssjukhuset i Linköping

Redaktör:	ARGUS Matts Olovsson, KK, Akademiska sjukhuset, Uppsala
Layout:	Moniqa Frisell
Tryck:	Elanders AB

Deklaration av potentiella jäv, intressekonflikter och andra bindningar

Agneta Wikman	Inga jäv
Ajlana Mulic-Lutvica	Inga jäv
Anna-Lena Bryngelsson	Inga jäv
Birgitta Nilsson Sojka	Inga jäv
Catarina Andersson	Inga jäv
Eleonor Tiblad	Inga jäv
Fredrik Ahlsson	Inga jäv
Gunilla Ajne	Arvoderad föreläsare CSL Behring samt Tillots Pharma
Göran Lingman	Inga jäv
Hans Bokström	Inga jäv
Jens Kjeldsen-Kragh	Arbetar 50% i Prophylix Pharma AS (prophylixpharma.com) som forskningschef. Prophylix Pharma har med EU stöd etablerat PROFNAIT konsortiet (profnait.eu), vars syfte är att utveckla profylax mot fetal neonatal alloimmun trombocytopeni (FNAIT).
Kajsa Bohlin	Inga jäv
Miodrag Palfi	Inga jäv
Mohammad R. Abedi	Inga jäv
Mona Söderlund	Inga jäv
Nicholas Holthuis	Heltidsanställd Unilabs som Medicinsk chef för Transfusionsmedicin samt överläkare i Klinisk kemi
Per Odelberg-Johnson	Inga jäv
Sara Alson	Inga jäv
Tomas Gottvall	Inga jäv

Innehåll

Förkortningar	4
Förord	5
1. Historik	7
2. Erythrocytimmunisering – en introduktion	9
3. Epidemiologi och blodgruppssystem.....	11
4. Laboratoriediagnostik	17
5. Screening under graviditet	21
6. Rh-profylax	25
7. Övervakning vid erythrocytimmunisering.....	33
8. Behandling under graviditet.....	41
9. Förlossning.....	45
10. Neonatal handläggning av hemolytisk sjukdom	47
11. Trombocytimmunisering	60
Appendix 1. Rekommendation mödravårdsscreening.....	67
Appendix 2. Övervakning vid erythrocytimmunisering.....	68
Appendix 3. Referenskurva Doppler MCA PSV.....	69
Appendix 4. Patientinformation erythrocytimmunisering	70
Appendix 5. Patientinformation Rh-profylax	74
Appendix 6. Rapport missfall/IUFD/neonatal död vid erythrocytimmunisering ...	76
Appendix 7. Rapport FNAIT.....	77

Förkortningar

AC	Amniocentes	IUT	Intrauterin transfusion
ADC	Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity	IVF	In vitro-fertilisering
AMIS	Antibody-mediated immune suppression	IVIG	Intravenös immunoglobulin
BLF	Barnläkarföreningen	LFA	Low frequency antigens
BPD	Biparietal diameter	LMWH	Low molecular weight heparin
BSID	Bayley Scale of Infant Development	LOTUS	Long term developmental outcome after IUT
CFM	Centrum för fostermedicin, Karolinska	MCA	Middle cerebral artery
CNS	Centrala nervsystemet	MCA PSV	Middle cerebral artery peak systolic velocity
CLT	Chemiluminiscens test	MCV	Mean cell volume
CP	Cerebral pares	MG	Mottagar/Givar test
CTG	Cardiotokogram	MMA	Monocyte Monolayer Assay
CVB	Chorion villi biopsi	MoM	Multiple of the median
DAT	Direkt antiglobulin test	NEC	Nekrotiserande enterokolit
DNA	Deoxyribonucleic acid	NICE	National Institute of Clinical Excellence
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	NIPD	Non invasiv prenatal diagnostic
EVF	Erytrocytvolymfraction	PCR	Polymerase Chain Reaction
FMB	Fetomaternell blödning	PEG	Polyethylenglykol
FNAIT	Fetal neonatal alloimmun trombocytopeni	PSV	Peak systolic velocity
GA	Gestational age	RBK	Röda blodkroppar
GALD	Gestational alloimmune liver disease	RES	Retikuloendoteliala systemet
gv	graviditetsvecka	RT-PCR	Real time PCR
HbF	Fetalt hemoglobin	SAGMAN	Salt-adenin-glukos-manitol
HDFN	Hemolytic disease of fetus or newborn	SFOG	Svensk Förening för Obstetrik & Gynekologi
HDN	Hemolytic disease of newborn	SFTM	Svensk Förening för Transfusionsmedicin
HFA	High frequency antigens	SNQ	Svenska neonatala kvalitetsregistret
HLA	Human leukocyte antigen	SLL	Stockholms läns landsting
HPA	Human platelet antigen	SOSFS	Socialstyrelsens författningssamling
IAT	Indirekt antiglobulin test	Ta-GvHD	Transfusion-associated graft-versus-host disease
ICH	Intracranial hemorrhage	TROLL	Trombocyt- och leukocytlaboratoriet, Karolinska
ISBT	International Society for Blood Transfusion	TPK	Trombocytpartikelkoncentration
IUFD	Intrauterin fosterdöd		

Förord

Kunskapen om patofysiologin bakom erythrocyttimmunerisering och därmed diagnostik, behandling och möjlig screening under graviditet har tillsammans med ultraljudsutvecklingen inneburit fantastiska framsteg under 1900-talet till idag. Efter införandet av Rh-profylax 1969 i samband med förlossning, sjönk incidensen av RhD-immunerisering från 14 procent till 1 procent i vårt land. Många svenska kollegor har bidragit till denna framgång genom forskning och utveckling inom epidemiologi, profylax, övervakning och behandling. Intrauterina blodtransfusioner till anemiska foster är ett av de första exemplen på framgångsrik fosterterapi. Idag har vi ytterligare möjlighet att minska incidensen genom riktad antenatal Rh-profylax efter fetal genotypning av RHD i blodprov från mamman. Allvarliga fall av erythrocyttimmunerisering blir färre och det finns ett behov av centraliserad vård för att behålla och utveckla vår kunskap och kompetens. Nationellt samarbete krävs kring de svåraste patienterna med risk för allvarliga immuniseringar. Därutöver innebär befolkningsförändringen att nya blodtyper och hemolytiska antikroppar kan utgöra nya kliniska problem för oss.

Även kunskapen om fetal neonatal alloimmun trombocytopeni ökar. Diskussioner om behandlingsstudier och screening pågår och studier angående möjlig profylax är på gång. I rapporten har vi strävat efter att beskriva kunskapsläget idag, men detta är sannolikt

ett område där vi kommer att ha ytterligare kunskap inom några år.

Ett bra omhändertagande av immuniserade kvinnor och deras barn kräver ett gott samarbete mellan obstetrik, transfusionsmedicinare och neonatologer. Målet med denna ARG-rapport om erythrocyttimmunerisering och trombocytimmunerisering under graviditet har varit att sammanställa och tillgängliggöra det aktuella kunskapsläget samt erbjuda uppdaterade rekommendationer. Rapporten har kommit till tack vare ett kunskapskompetent och entusiastiskt samarbete mellan representanter från våra specialitetsföreningar i Transfusionsmedicin (SFTM), Barnläkarföreningen (BLF) samt Obstetrik & Gynekologi (SFOG). Representanter från samtliga regioner i Sverige har inbjudits till våra möten.

Jämlig vård innebär att samtliga gravida kvinnor erbjuds samma screeningprogram och omhändertagande över hela landet, men hittills har screeningprogrammen för erythrocytantikroppar skiljt sig markant mellan regionerna. Vår förhoppning är att denna ARG-rapport kan bidra till en samordning utifrån de rekommendationer som tagits fram och möjliggöra gemensam uppföljning och utvärdering av programmen. Vi har även fördjupat oss i den evidens som finns (eller inte finns) för Rh-profylax vid olika indikationer i samband med graviditet, då det här funnits en oklarhet och olika rutiner vid olika kliniker. Vi hoppas att detta kan utgöra ett stöd i kliniken.

Redaktionsgruppen
Eleonor Tiblad, Agneta Wikman, Gunilla Ajne

1. Historik

Allvarlig erythrocytimmunisering under graviditet kan resultera i det som beskrivs som hydrops fetalis. De typiska fynden med ett kraftigt ödematöst och svullet barn vid födelsen beskrevs troligen redan av Hippocrates 400 år före Kristus. En mer närliggande beskrivning gjordes 1609 av barnmorskan Louyse Bourgeois. Hon beskrev födelsen av ett tvillingpar där den förstfödde var kraftig ödematös och dog strax efter förlossningen, medan den andre utvecklade en kraftig gulhet och avled efter några dagar.

På 1930-talet (1) framlades hypotesen att hydrops fetalis, icterus gravis och allvarlig anemi hos nyfödd var olika spektra av samma sjukdom. Det karakteristiska är hemolys av de röda blodkropparna och bildandet av omogna kärnförande röda blodkroppar (erythroblastosis fetalis).

1923 beskrev immunologen Karl Landsteiner blodgruppssystemet ABO samt närvaro av naturligt förekommande antikroppar (anti-A, anti-B) mot det antigen som saknas på erythrocyterna (2). Det tog sedan 25 år innan flera blodgruppssystem kunde verifieras.

1938 föreslog Darrow att patogenesen bakom erythroblastosis fetalis berodde på produktion av maternella antikroppar mot fetala blodantigen och att dessa antikroppar kunde transporteras via placenta till fostret. De specifika antikropparna påvisades med agglutinationsteknik hos en moder som fött ett dödfött barn (2). Teorin framfördes då att moderns immunisering var orsakad av fetomaternal blodgrupps-inkompatibilitet. År 1940 framställde Landsteiner-Wiener antikroppar mot Rhesus-apans röda blodkroppar efter injek-

tion på djur. Dessa antikroppar visade sig ha förmågan att agglutinera röda blodkroppar hos ca 85 procent av kaukasier. Antikroppen benämndes anti-Rh och deras arbete ledde fram till upptäckten av Rh-systemet. Det dröjde dock fram till 1954 innan det vetenskapligt kunde visas att det var transport av Rh-positiva röda blodkroppar (RBK) från fostret till modern som orsakade Rhesus-immunisering och därpå följande antikroppspassage till fostret med risk för erythroblastosis fetalis. Rh-systemet kan inte bara definieras som RhD positivt eller negativt, även om det är det kliniskt viktigaste antigenet. Nya undergrupper och mutationer inom Rh-systemet identifieras hela tiden, i dagsläget åtminstone 52 olika Rh-antigen. Nya blodgruppssystem har successivt upptäckts på grund av antikroppar som påvisats hos gravida kvinnor (Kidd, Wright, Cromer m.m.) eller hos mottagare av blod i samband med transfusion (Kell, Duffy, Colton m.m.) och namngivits efter de personer de identifierats hos. Till exempel upptäcktes anti-K 1946 hos en patient med namn Kelleher och anti-Jka upptäcktes 1951 hos en gravid kvinna (Mrs Kidd).

Hemolys hos fostret orsakar en bilirubinfrisättning i blodbanan (okonjugerat bilirubin). Detta bilirubin kan passera såväl placenta (till modern) som fostermembran i navelsträngen men även via fostrets hud till amnion. 1961 introducerade Liley en metod att genom bestämning av bilirubinhalten i fostervatten kunna bedöma graden av hemolys hos fostret (3). Denna metod fick en stor genomslagskraft och fostervattenprov var under 50 år en standardmetod för att utvärdera immuniseringars

svårighetsgrad. Numer har denna metod närmast utgått som analysmetod, eftersom andra metoder visat sig kunna bedöma fostrets anemi grad på ett bättre sätt (blodflödes hastighetsmätning i arteria cerebri media, Hb bestämning direkt i fosterblod via cordocentes).

I Sverige var Friedrich Bartsch en av pionjärerna som under sent 60-tal och 70-tal forskade på området och han initierade fetal blodtransfusion intraperitonealt med hjälp av genomlysning (4). På 80-talet vidareutvecklades tekniken med cordocentes och intrauterina intravaskulära transfusioner (5). Forskning vad gäller screening, kvantifiering av anti-D och utvärdering av intravenös immunoglobulinbehandling vid erythrocytimmunisering har också gjorts (6-8). Profylax mot RhD-immuniseringar introducerades 1968. Modern ges en dos anti-D efter förlossningen av ett RhD-positivt barn. Det anti-D som används har renats fram från human plasma. Denna profylax gav en dramatisk sänkning av risken för RhD-immuniseringar. I Sverige infördes Rh-profylax generellt 1969 (se Kapitel 6).

Referenslista

1. Naiman JL. On Dr. Louis K. Diamond's article and subsequent contributions to erythroblastosis fetalis. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2001 Aug-Sep;23(6):373-6. No abstract available. Erratum in: *J Pediatr Hematol Oncol*. 2001 Nov;23(8):549.
2. Landsteiner K, Simms S. Production of heterogenetic antibodies with mixtures of the binding part of the antigen and protein. *J Exp Med*. 1923 Jul 31;38(2):127-38.
3. Liley A. Liquor amnii analysis in the management of the pregnancy complicated by rhesus sensitization. *M J Obstet Gynecol*. 1961;82:1359-70.
4. Bartsch FK. Management of pregnancy complicated by Rh-immunization. Review with respect to own investigation and results. *Pathologica*. 1972. Mar-Apr; 64(929):139-48.
5. Stangenberg M, Selbing A, Lingman G, Westgren M: Rhesus immunization - new perspectives in maternal fetal medicine. *Gyn Obst Surv* 1991, 4:189-195.
6. Gottvall T, Selbing A, Hildén JO. Evaluation of a new Swedish protocol for alloimmunization screening during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1993 Aug;72(6):434-8.
7. Gottvall T, Hildén J-O. Concentration of anti-D antibodies in Rh(D) alloimmunized pregnant women, as a predictor of anemia and/or hyperbilirubinemia in their newborn infants. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76:733-8.
8. Gottvall T, Selbing A. Alloimmunization during pregnancy treated with high dose intravenous immunoglobulin. Effects on fetal hemoglobin concentration and anti-D concentrations in the mother and fetus. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995;74:777-83.

2. Erythrocytimmunisering – en introduktion

Immunisering under graviditet kan ske när det föreligger en oförenlighet mellan moderns och fostrets blodgruppsantigen. Antikroppar från modern av IgM-typ passerar inte placenta, men det gör däremot antikroppar av IgG-typ.

De specifika maternella IgG-antikropparna transporteras aktivt över placenta till fostrets cirkulation (1). Där binder de till fostrets blodgruppsantigen och det bildas ett immun-komplex (blodgruppsantigen + antikropp). Antigen-antikroppskomplexen binder till Fc-receptorer på fostrets mononukleära celler/makrofager i det retikuloendoteliala systemet (RES), som framför allt är utvecklat i mjälten. Detta resulterar i en fagocytos och cellsönderfall och kan på sikt ge en fosteranemi. Mjälten kan bli avsevärt förstörd. Blodgrupps-sönderfallet frigör också fettlösligt bilirubin, vilket binds till albumin. Denna bindning är väsentlig eftersom det är koncentrationen av fritt okonjugerat bilirubin som orsakar allvarlig kernicterus. I levern konjugeras bundet bilirubin till vattenlöslig form och kan utsöndras via gallvägarna. Fettlösligt okonjugerat bilirubin passerar också fritt via placenta till moderns cirkulation och till amnion. Detta orsakar den kända gulfärgningen av amnionvätskan vid en påtaglig immuniseringssjukdom och den snabba bilirubinökningen av fettlösligt okonjugerat bilirubin hos den nyfödde efter partus.

Anemin, orsakad av ökande fagocytos av röda blodkroppar (RBK), stimulerar fostrets extramedullära blodnybildning i lever och placenta. Dessa organ producerar omogna RBK, erytroblaster (kärnförande RBK) varav det tidigare namnet erythroblastosis fetalis.

Situationen ställer ökat krav på fostrets leverfunktion. Dels via konjugering av bilirubin men även via tilltagande behov av albumin, vilket kräver ökad produktion från levern. Albuminbehovet uppstår då den fria fraktionen av albumin kraftigt minskar på grund av bindningen till bilirubin. Levern har under fosterlivet också en viktig erythropoetisk funktion. Sammantaget leder detta till risk för leverförstoring. Leverhypertrofi kan medföra portahypertension och kärlstas. Hepatocellulär skada kan medföra hypoalbuminemi som tillsammans med portahypertension skapar risk för ödem – hydrops fetalis (2).

Det är således en kaskad av förändringar i fostret som kan inträffa vid en pågående immuniseringsreaktion. Hydrops, organförstoring och kraftigt försämrad leverfunktion på grund av stas och anemi. Detta kan i sin tur leda till hypoxi och hjärtsvikt med åtföljande risk för intrauterin fosterdöd.

Bilirubinstegringen under fosterstadiet är inte skadlig på grund av passagen till moderns cirkulation. Men efter födelsen kan en snabb bilirubinstegring ses hos barnet. Med en försämrad leverfunktion, nedsatt albuminproduktion och konjugeringsförmåga kan den fettlösliga bilirubinkoncentrationen snabbt öka. Okonjugerat bilirubin är kraftigt neurotoxiskt. Med passage över blod-hjärnbarriären sker en ackumulering i den grå substansen i CNS vilket kan leda till irreversibel neurologisk skada, bilirubinencefalopati (kernicterus).

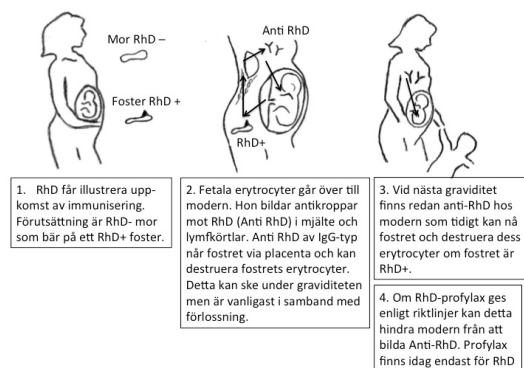
Fostrets erythrocyter uttrycker RhD-antigen redan vid 30–40 dagars gestationsålder (3,4), vilket möjliggör risk för en mycket tidig immu-

niserings om fetala RBK när moderns cirkulation. Fetalt DNA kan med dagens teknik detekteras i maternellt serum redan efter åtta graviditetsveckor hos 99 procent av alla gravida och möjliggör därmed tidig bestämning av fetal blodgrupp (se kapitel 5).

Även andra graviditetsantikroppar, förutom erythrocytantikroppar, kan ha klinisk betydelse både för modern och för fostret/barnet:

- Trombocytantikroppar kan orsaka fetal neonatal alloimmun trombocytopeni (FNAIT), vilket beskrivs närmare i Kapitel 11.
- HLA antikroppar kan orsaka transfusionsreaktion och refraktäritet vid trombocyttransfusion (5,6).
- Granulocyt- och monocytantikroppar kan orsaka transfusionsreaktion samt neonatal neutropeni (5,6,7).

Figur 1. Patofysiologi vid erythrocyttimmunisering



FAKTARUTA

- IgM-antikroppar från modern passerar inte placenta, men det gör däremot IgG-antikroppar.
- Erythrocytantikroppar av IgG-typ transporteras aktivt över placenta och binder till fostrets blodkroppssantigen och det bildas ett immunkomplex (blodkroppssantigen + antikropp).
- Antigen-antikroppskomplexen binder till Fc receptorer på fostrets mononukleära celler/makrofager i det retikuloendoteliala systemet (RES) och blodkropparna destrueras.
- Detta kan ge en fosteranemi och kan leda till hydrops, organförstoring, kraftigt försämrad leverfunktion och hjärtsvikt med åtföljande intrauterin fosterdöd.

Referenser

1. Johnson PM, Brown PJ. Review article: Fc gamma receptors in the human placenta. *Placenta* 1981; 2:355.
2. Bowman JM. The management of Rhesus-isoimmunization. *Obstet Gynecol* 1978;52:1-16.
3. Chown B. On a search for Rhesus antibodies in very young fetuses. *Arch Dis Child* 1955;30:232.
4. Bergström H et al. Demonstration of Rh antigens in a 38-day-old fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1967; 99:130-3.
5. Popovsky MA. *Transfusion Reactions*, 4th ed. AABB press 2012.
6. Palfi M, Berg S, Ernerudh J, et al. A randomized controlled trial of transfusion-related acute lung injury: Is plasma from multiparous blood donors dangerous? *Transfusion* 2001; 41:317-322.
7. van den Tooren-de Groot R, Ottink M, Huiskes E, et al. Management and outcome of 35 cases with foetal/neonatal alloimmune neutropenia. *Acta Paediatr.* 2014 Nov;103(11):e467-74.

3. Epidemiologi och blodgruppssystem

Blodgruppssystem

Det finns hittills 35 (år 2015) kända blodgruppssystem med över 800 blodgruppsantigen. Det finns dessutom andra antigen som inte tillhör något känt blodgruppssystem. High frequency antigens (HFA-antigen, s.k. publika antigen) är sådana som förekommer med en frekvens över 99 procent av befolkningen. Low frequency antigens (LFA antigen, s.k. privata antigen) förekommer med en frekvens lägre än 1 procent av befolkningen.

Med blodgruppssystem menas olika antigen-varianter av en viss molekyl på ytan av de röda blodkropparna. Ett blodgruppssystem inkluderar antigen som är producerade av alleler på samma genetiska lokus. Antigen är främmande strukturer som identifieras av immunförsvaret och får detta att bilda antikroppar.

Terminologi:

Vanligen används bokstavsterminologi baserad på ordningen för upptäckt (t.ex. A, B, och AB som upptäcktes först). Alternativt benämns antigen efter namn på personer som har bildat antikropparna på grund av graviditet (t.ex. Jka – i Kidd blodgruppssystemet) alternativt efter blodtransfusion (t.ex. Fya i Duffy blodgruppssystemet). För att standardisera nomenklaturen har en numererad ISBT (International Society for Blood Transfusion) nomenklatur som kontinuerligt uppdateras införts (www.isbtweb.org/working-parties/red-cell-immunogenetics-and-blood-group-terminology).

Tabell 1. *Förekomst (procent) av de vanligaste erytrocytantigen i olika populationer.*

Frekvens (procent) antigenpositiva i olika populationer (2)		
Antigen	Kaukasier	Andra populationer
D	85	92 afroamerikaner 99 asiater
C	68	27 afroamerikaner 93 asiater
c	80	96 afroamerikaner 47 asiater
E	29	22 afroamerikaner 39 asiater
e	98	98 afroamerikaner 96 asiater
K	9	2 afroamerikaner <1 asiater 25 araber
k	99,8	100 afroamerikaner
Fya	66	10 afroamerikaner 99 asiater
Fyb	83	23 afroamerikaner 18,5 asiater
Jka	77	92 afroamerikaner 73 asiater
Jkb	74	49 afroamerikaner 76 asiater
M	78	74 afroamerikaner
N	72	75 afroamerikaner
S	55	31 afroamerikaner
s	89	93 afroamerikaner
A	43	27 afroamerikaner 28 asiater
B	9	20 afroamerikaner 27 asiater
AB	4	4 afroamerikaner 5 asiater

Blodgrupper uttrycks varierande vid olika etnicitet (t.ex. U, Duffy, Cra mm) och kan därmed ge upphov till erytrocytantikroppar som är ovanliga i svensk befolkning och medför svårigheter att hitta kompatibelt blod.

En del blodgruppsantigen är inte fullt utvecklade hos fostret/barnet under graviditeten eller strax efter födelsen (1) som till exempel:

- Svagare än normalt antigen: ABO, P, Lutheran
- Mycket svaga eller frånvarande (inte utvecklade) antigen: Vel, Lewis, Knops/McCoy, Chido/Rodgers, Cost-Stirling/York

Rh, Kell, MNs, Kidd, Dombrock med flera är exempel på antigen som är tidigt utvecklade och dyker upp redan under fosterstadiet (1). Antigen inom blodgruppsystemet Duffy blir normalt uttryckta cirka 12 veckor efter födelsen (2).

Erythrocytantikroppar

Immunisering under graviditeten sker på grund av att fetala celler kommer in i moderns cirkulation, framför allt via fetomaternal blödning (3). Om immunförsvaret bildar anti-

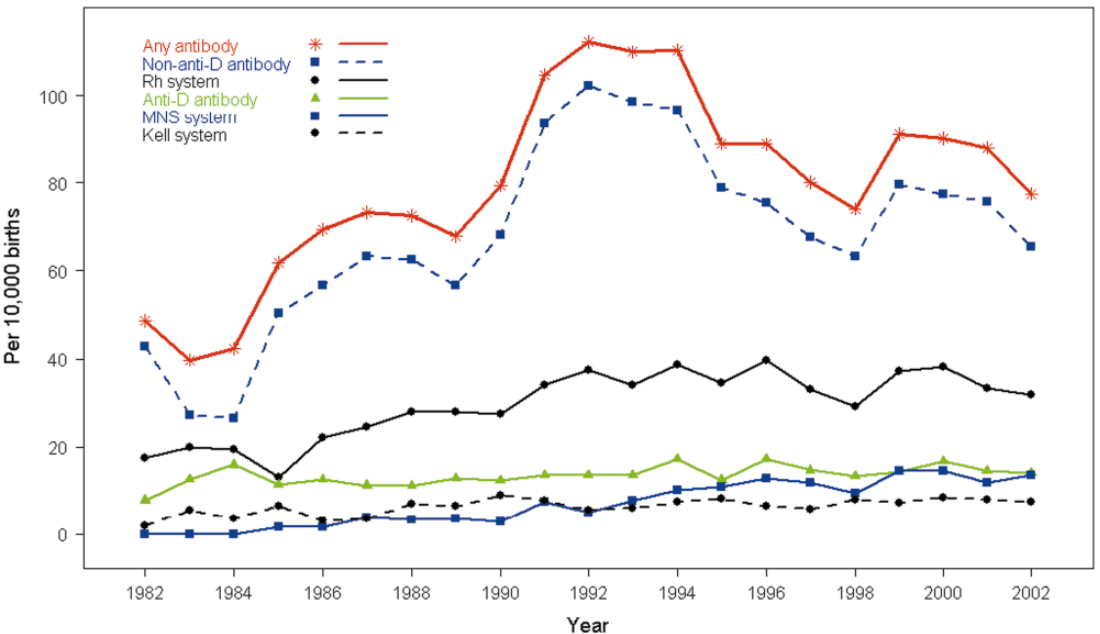
kroppar utan någon tydlig orsak kallas antikropparna för "naturligt förekommande": t.ex. anti-A, anti-B och anti-AB inom ABO-systemet, anti-P1, anti-M med flera. Dessa antikroppar är vanligen av IgM-typ (eller en blandning av IgM och IgG) och de reagerar sällan vid +37°C och saknar oftast klinisk betydelse för det väntade barnet eftersom det bara är IgG som aktivt transporteras via placenta från modern till fostret (4).

De kliniskt viktiga antikroppar som bildas efter immunisering via blodtransfusion och/eller graviditet är av IgG-typ och reagerar vid +37°C.

Många gravida kvinnor kan ha kliniskt betydelsefulla erythrocytantikroppar i sin plasma men utan förekomst av HDFN. Ibland kan de ändå orsaka en positiv DAT.

Prevalensen av erythrocytantikroppar av klinisk betydelse hos samtliga gravida kvinnor i Sverige har de senaste 20 åren varit cirka en procent. Ungefär 0,25 procent har utgjorts av

Figur 1. Prevalens av kliniskt betydelsefulla erythrocytantikroppar hos gravida kvinnor i Sverige.



Copyright: © Lee et al. Plos One 30 November 2011. This is an open-access article distributed under the terms of Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

anti-D, anti-c och anti-K och cirka 0,75 procent av andra erythrocytantikroppar (5) (Figur 1). Allvarlig hemolytisk sjukdom som kräver intrauterina blodtransfusioner förekommer i 1-2 fall per 10 000 graviditeter i Sverige. Det finns inga nationella data på frekvens av perinatal död eller neurologisk skada på grund av HDFN i Sverige. I jämförbara länder som Storbritannien och Frankrike är den perinatale mortaliteten till följd av HDFN uppskattad till 2-6/100 000 förlossningar (6). Det finns inte tillförlitliga data på hur många nyfödda barn som behöver vård på grund av HDFN då diagnossättningen inte är tillförlitlig eller konsekvent. Men betydlig många fler nyfödda behöver neonatal vård till följd av HDFN än det fåtal som kräver intrauterin behandling.

ABO systemet

Anti-A och anti-B är oftast av både IgG och IgM-typ och är naturligt förekommande antikroppar som kan orsaka HDN tidigt efter födelsen men inte under fosterstadiet. Modern har då oftast blodgrupp O samt höga anti-A och/eller anti-B IgG-titrar och det nyfödda barnets blodgrupp är A eller B. Titerbestämning av anti-A och/eller anti-B under graviditeten har ett dåligt prognostiskt värde och används vanligen inte. Detta beror på att det hos foster finns en stor variation utvecklingen av A och/eller B-antigen och att A och/eller B-antigenet oftast är svagt uttryckt. Dessutom kan lösliga A och/eller B-substanter hos en del foster (hos s.k. sekretorer) och vävnadsantigen (t.ex. epitelceller) binda respektive antikroppar och därmed indirekt ”skydda” erythrocyterna från hemolys.

Frekvensen av HDN där behandling på grund av ABO-inkompatibilitet är nödvändig är 1/3000 födslar. Allvarlig anemi under fosterstadiet på grund av en ABO-immunisering har inte beskrivits men i sällsynta fall kan blodbyte bli nödvändigt efter förlossningen.

Rh-systemet

Hittills har 52 antigen påvisats inom Rh-systemet. Olika nomenklatur har använts för att beskriva de olika fenotyperna. Fisher och Race beskrev 1946 en nomenklatur grundad på tre par av antigen: Dd, Cc, Ee. Sedan 1946 används bland blodgruppsserologer ofta också Wieners system (från 1944) för att beskriva Rh-fenotyperna (Tabell 2).

RHD-genen kodar för RhD. Avsaknad av genen innebär att man är RhD-negativ. RHCE genen kodar för en kombination av C eller c och E eller e. Generna nedärvs från vardera föräldern. De vanligaste haplotyp (antigen)-kombinationerna är CDe (40 procent), c(d) (38 procent) och cDE (14 procent).

Tabell 2. Genterminologi enligt Fisher och Race (1946) respektive Wiener (1944).

Fisher&Race	Antigen
CDe	C, D, e
cDE	c, D, E
CDE	C, D, E
cde	c, e
Cde	C, e
cdE	c, E
CdE	C, E
avsaknad av D genen skrivs som d	

Ungefär 15 procent av alla gravida är RhD-negativa och i 60 procent av fallen kommer de att ha RhD-positiva foster, beroende på barnafaderns blodgrupp.

RhD-immunisering orsakar de allra flesta svåra fall av HDFN. Av antikropparna inom Rh-systemet är även anti-c immunisering allvarlig och kan kräva både intrauterin transfusion och/eller neonatalt blodbyte.

Anti-C förekommer ibland som singelantikropp men oftare i kombination med anti-D. Om anti-C titern är högre än anti-D titern kan man ofta påvisa anti-G (G antigenet finns bara hos D-positiva och/eller C positiva personer). Kombinationen av anti-D samt anti-C kan efter flera absorptioner/elueringar visa

förekomst av olika antikroppar (7):

1. Anti-D + C
2. Anti-D + C + G
3. Anti-D + G
4. Anti-C + G

Om anti-C + G påvisas (utan anti-D) bör den gravida RhD-negativa kvinnan få Rh-profylax om det nyfödda barnet är RhD positivt. Detta för att förhindra anti-D-immunisering som är betydligt allvarligare än anti-C+G. Anti-E är en ofta förekommande antikropp under graviditeten, oftast en blandning av IgM och IgG. Den orsakar sällan allvarlig HDFN.

Vid förekomst av multipla antikroppar kan möjligen en synergistisk effekt föreligga (8).

Kell-systemet

Hittills har 52 antigen identifierats inom Kell-systemet där anti-K har störst klinisk betydelse. Antikroppen kan orsaka svår HDFN och även intrauterin fosterdöd. Anti-K kan supprimera hematopoesen och förutom hemoly även ge pancytopeni. Det gör Kell-immunisering till extra allvarlig och anti-K kan orsaka hydrops fetalis och intrauterin död tidigt i graviditeten, även vid låga titrar (9). Detta kan också, i sällsynta fall, gälla även för anti-Kpa (10). Ungefär 92 procent av befolkningen saknar K-antigenet. I Sverige undviker man att ge K-positivt blod till flickor och kvinnor i fertil ålder, för att förhindra K-immunisering orsakat av blodtransfusion.

Tabell 3. Blodgruppssystem och antikroppar i relation till risk i samband med graviditet.

Antikroppar som kan orsaka svår HDFN	
Blodgruppssystem	Anti-
Rh	D
Rh	c
Kell	K

Antikroppar som ibland kan orsaka HDFN (positiv DAT och/eller HDFN)

Colton	Coa**		Hut
	Co3**		M
Cromer	Cra / Tca*,**		Mia
Diego	Dia		Mta
	Dib**		MUT
	ELO		Mur
	Fra*		Mv
	Wra		N
	Wrb*		S
Cartwright	Yta*,**		s
	Ytb*		sD
Dombrock	Gya/Hya*,**		U**
	Joa*,**		UZ*,**
Duffy	Fya		Vw
	Fyb	P	PP1Pk**
	Fy3**	Rhesus	Bea
Gerbich	Lsa		C
	Ge**		Ce
Kell	Jsa		Cw
	Jsb**		Cx
	k**		ce (f)
	Kpa		Dw
	Kpb**		E
	K11**		Ew
	K12		Evans
	K22*,**		e
	K23*		G
	K24*		Goa
	Ku**		Hro**
	Ula		HOFM
Kidd	Jka		LOCR
	Jkb		Riv
	Jk3**		Rh29**
Lutheran	Lua*		Rh32
	Lub*,**		Rh42
LW	LWab**		Rh46
MNS	Ena**		STEM
	Far		Tar
	Dantu*	Scianna	Sc2
	ERIK*		Rd
	Hil		

SciannaAntigen oberoende av känt blodgruppssystem (s.k. unnamed blood group collections)

Ata**		Kg
Bi		Kuhn
By*		Lan**
Era*,**		Lia
Erb*		Niemetz
Good		RASM*
Heibel		Rea*
HJK		Reiter
Hta		SARA
JFV		Sharp
Jones		Vel**
Joslin		Zd
Jra**	Wright	Wrb**

Antikroppar som inte orsakar HDFN

Chido	Ch
H	H
I	I
	i
Indian	Ina
	Inb
Knopps	Kna
	Knb
Lewis	Lea
	Leb
P	P1
Rodgers	Rg
Xg	Xga

*Kan orsaka positiv DAT men ingen klinisk HDFN.

** Högfrekvent antigen (HFA): kan vara ett stor problem att hitta kompatibelt blod, måste beställas i god tid före planerad transfusion.

www.isbtweb.org/working-parties/red-cell-immunogenetics-and-blood-group-terminology/

FAKTARUTA

- Det finns hittills (år 2015) 35 kända blodgruppssystem med över 800 blodgruppssystem. Det finns dessutom många andra antigen som inte tillhör något känt blodgruppssystem.
- Ungefär 15 procent av alla gravida är RhD-negativa och i 60 procent av fallen kommer de att ha RhD-positiva foster, beroende på barnafaderns blodgrupp.
- RhD-immunisering orsakar de allra flesta svåra fall av HDFN följt av Kell-immunisering och c-immunisering.
- En del antikroppar som bildas under graviditeten kan leda till stora svårigheter att hitta kompatibelt blod till foster/barn/mor och måste beställas i god tid före eventuell blodtransfusion.

Referenser

1. Martin J. Review: hemolytic disease of the newborn. *Immunohematology* 1993; 9(4):96-99.
2. Reid ME, Lomas-Francis C, Olsson ML. *The Blood group Antigen Facts Book, Third Edition*, 2012. Elsevier Ltd.
3. Issitt PD, Anstee DJ. *Applied blood group serology*. 4th ed. Montgomery Scientific Publication; 1989; 1047.
4. Palfi M, Selbing A. Placental transport of maternal immunoglobulin IgG. *Am J Reprod Immunol*. 1998 Jan; 39(1):24-6.
5. Lee BK, Ploner a, Zhang Z, et al. Constructing a population-based research database from routine maternal screening records: a resource for studying alloimmunization in pregnant women. *Plos One* November 30, 2011. DOI: 10.1371
6. Tibblad E. *New Strategies to Prevent fetal and Neonatal Complications in Rhesus D Immunization*. Thesis for doctoral degree. Karolinska Institutet 2012.
7. Palfi M, Gunnarsson C. The frequency of anti-C + anti-G in the absence of anti-D in alloimmunized pregnancies. *Transfus Med*. 2001 Jun;11(3):207-10.
8. Nordvall M, Dziegiel M, Hegaard HK, et al. Red blood cell antibodies in pregnancy and their clinical consequences: synergistic effects of multiple specificities. *Transfusion* 2009 Oct;49(10):2070-5.
9. Vaughan JI, Warwick R, Letsky E, Nicolini U, Rodeck CH, Fisk NM. Erythropoietic suppression in fetal anemia because of Kell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol*. 1994 Jul;171(1):247-52.
10. Tuson M, Hue-Roye K, Koval K, et al. Possible suppression of fetal erythropoiesis by the Kell blood group antibody anti-Kp(a). *Immunohematology*. 2011; 27(2):58-60.

4. Laboratoriediagnostik

Blodgruppering vid graviditet

I blodgruppering på mödravårdscentralen ingår alltid bestämning av ABO och RhD samt antikroppsscreening.

Vid antikroppsscreening analyseras den gravida kvinnans plasma mot 2-4 testceller som är speciellt utvalda för att täcka alla kliniskt relevanta erythrocytantigen. Screening görs med indirekt antiglobulinteknik (IAT) i lågjonlösnings (LISS), för att påvisa eventuella IgG-antikroppar mot erythrocytantigen, som kvinnan kan ha bildat vid tidigare graviditet eller efter blodtransfusion. Analysen kan utföras med mikrokolonnteknik, fastfas-teknik eller med en tidigare oftare använd rörmetod. Metoderna har olika för- och nackdelar och har något olika sensitivitet, men alla metoder ska vara validerade och relevanta antikroppar ska detekteras. I Sverige är alla transfusionsmedicinska laboratorier ackrediterade och godkända om de använda analyserna ska finnas.

Antikropsidentifiering

Vid positiv antikroppsscreening görs en antikropsidentifiering och vid konstaterad erythrocyttimmunerisering av klinisk betydelse, görs en titerbestämning av antikroppen. Om den påvisade antikroppen har specificitet anti-D, anti-c eller anti-K ska prov tas på kvinnan för fetal genotypning. Det innebär att man utvinner foster DNA i kvinnans blod och kan påvisa en gen som kvinnan saknar (Se nedan, Molekylärbiologisk diagnostik).

Vid påvisade antikroppar med annan specificitet kan prov tas på barnafadern för

typning av det antigen som kvinnan har antikroppar emot. Man kan då göra en sannolikhetsbedömning av fostrets fenotyp.

Under den fortsatta graviditeten begärs kontrollprover med lämpligt tidsintervall utifrån antikroppens specificitet, immuniseringens svårighetsgrad och fostrets förväntade fenotyp/genotyp. Om fostret saknar det aktuella antigenet begärs inget ytterligare kontrollprov utöver det prov som bör ingå i screening i v 27-29.

För antikropsidentifiering används oftast primärt samma metod som vid screening men med utökat antal testceller och ofta med förstärkningsmetodik, t.ex. polyethylenglykol (PEG)- eller enzymmetod för att med hög säkerhet påvisa förekomst av en eller flera antikroppar. Det är inte möjligt att säkert skilja ett passivt överfört anti-D efter Rh-profylax, från ett immun anti-D. Anti-D efter Rh-profylax kan påvisas upp till 3 månader efter att den tillförts, och har initialt en titer på ca 4, som successivt klingar av. Om det inte går att konfirmera om det är en immunisering eller passiva antikroppar efter en Rh-profylax som påvisats, så ska Rh-profylax rekommenderas på sedvanlig indikation (1). Vid tveksamhet bör man inte svara immun-anti-D, då det kan medföra att kvinnan inte behandlas med Rh-profylax fortsättningsvis.

Då det inte är ovanligt att en individ som bildat en antikropp bildar ytterligare antikroppar bör en upprepad fullständig identifiering utföras även i graviditetsvecka 27-28, för att påvisa eventuella nytillkomna antikroppar.

Kvantifiering

Semikvantitativ titerbestämning görs med IAT/LISS-teknik med mikrokolonnteknik eller i rör. Plasman späds och varje spädningssteg undersöks med en testerytrocyt som är heterozygot för det antigen kvinnan har antikropp emot. Titern anges som det sista spädningssteget som ger en positiv reaktion, ex. spädning 1/64 ger titer 64.

En kritisk titer kan variera beroende på teknik och antikroppsspecificitet, men är vanligen 64-128. Då titern påverkas av testcellens antigenuppsättning är det viktigt att samma testcell används varje gång. För signifikant titerförändring krävs minst 2 titerstegs förändring.

Eftersom titern kan påverkas av bl.a. testcellens ålder och hur avläsningen sker görs samtitering med ett tidigare prov för att säkerställa en signifikant titerstegring.

Kvantifiering av anti-D görs med flödescytometrisk teknik eller med autoanalyser vid några universitetskliniker i Sverige. Kvantifiering görs mot en standardkurva med en känd koncentration och anges i IU/mL eller µg/mL och predikterar en tidigare och säkrare koncentrationsförändring än den semikvantitativa metoden titrering. Med flödescytometrisk teknik bestäms koncentrationen av bundna IgG-antikroppar efter inkubation med testerytrocyter genom mätning av fluorescerande anti-IgG. Autoanalyzerteknik mäter i stället agglutination och därmed även medbestämmer IgM-antikroppar. Koncentrationsangivelserna kan variera mellan olika laboratorier, så jämförelser av resultat från olika laboratorier måste göras med försiktighet, bl.a. beroende på olika mätmetoder.

Direkt antiglobulin test

Direkt antiglobulin test (DAT) ingår i blodgruppering av barn. Testmetoden innebär att ett reagens bestående av ett anti-human globulin sätts till de röda blodkropparna, för att undersöka om blodkropparna in vivo är mantlade med immunglobulin. Positiv DAT hos ett

nyfött barn betyder att IgG från modern passerat över till barnet och bundit till barnets röda blodkroppar. Antikropparna kan vara ABO-antikroppar eller immunantikroppar. Positiv DAT innebär en ökad risk för hemolytisk sjukdom.

Molekylärbiolegisk diagnostik

Genotypning av fostrets blodgruppsantigen är indicerat vid potentiellt allvarliga immuniseringar (2). Tidigare användes celler från amniocentes eller chorionvillibiopsi, men invasiv diagnostik medför en risk för komplikationer och kan förvärra immuniseringar, och utförs därför endast om det finns en annan indikation. Idag kan genotypning för *RHD*, *RHCE* och *KEL* göras med non-invasiv prenatal diagnostik (NIPD), d.v.s. foster DNA extraheras i ett blodprov från den gravida kvinnan. Analysen utförs med realtids-PCR. *RHD*-genen kan påvisas tidigt, med säker diagnostik från graviditetsvecka 10, medan typning av generna *RHCE* (övriga Rh antikroppar, t.ex. anti-c, -C, -E) och *KEL* (anti-K) måste göras lite senare (graviditetsvecka 12-18) för säker diagnostik. För att uppnå en säker diagnostik av *RHD*-genen rekommenderades initialt att man skulle använda kombinationer av exoner, t.ex. 5, 7 och 10. Men även påvisande av en exon, t.ex. exon 4, kan ge hög säkerhet, om man med den valda exonen täcker relevanta varianter av *RHD*. Fördelen med ett test baserat på en exon är också att tolkning och svarsrutin förenklas (3).

Fetal typning av *RHD* utförs för närvarande i Stockholm och Lund, *RHCE* i Lund och *KEL* i Bristol och Amsterdam, men metoder är under utveckling och kommer att bli tillgängliga på fler laboratorier. För instruktion om provtagningen kan närmaste universitetslaboratorium kontaktas.

I de fall det vid fenotypning med serologisk teknik inte kan avgöras om barnafadern är homozygot eller heterozygot för det aktuella antigenet kan genotypning göras på prov från fadern.

Diagnostik av fetomaternell blödning

Vid misstanke på fetomaternell blödning analyseras förekomst av fetala blodkroppar i ett maternellt blodprov. Den tidigare använda Kleihauer-Betke metoden har ersatts av flödescytometrisk analys som har högre sensitivitet och specificitet (4). I metoden används antikroppar mot fetalt hemoglobin (HbF), för att påvisa fetala erythrocyter. Ofta används en kombination med ytterligare en antikropp riktad mot adulta erythrocyter. Detektionsgränsen är ca 1 mL fetalt blod i mammans cirkulation. Referensområde är mindre än 0,5 mL (0,023 procent) fetalt blod. Analysen finns inte tillgänglig på alla laboratorier. Det lokala laboratoriet kan kontaktas för information om analysen och referensnivåer.

Funktionella tester

Vid förekomst av en ovanlig antikropp där den kliniska betydelsen är okänd eller varierande, kan ett in vitro-test göras för att bedöma antikroppens aktivitet. I dessa tester analyseras nedbrytningen av erythrocyter mantlade med IgG antikroppar från den gravida kvinnan, för att få en uppfattning om risken för hemolys hos fostret. Exempel på sådana analyser är Monocyte Monolayer Assay (MMA), Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity (ADCC) och Chemiluminiscens test (CLT) (5). Dessa tester utförs endast vid specialiserade centra nationellt och internationellt. Aktiviteten anges i procent lyserade celler och i svaret ingår en tolkning och referensvärden.

Intrauterina transfusioner

Vid misstanke på fetal anemi remitteras den gravida kvinnan till Karolinska Universitetssjukhuset i Stockholm för eventuell intrauterin transfusion (IUT). Samtidigt skickas information om moderns feno/genotyp och senaste titerbestämning/ koncentrationsbestämning från remitterande sjukhus till Transfusionsmedicin, Karolinska Universitetssjukhuset.

Erythrocyter identiska med moderns feno/genotyp för relevanta antigen (Rh, K, Jka/b, Fya/b), kompatibla med identifierad antikropp används vid den IUT. Mottagar/ Givar (MG) test mot den gravida kvinnans plasma krävs före transfusionen. Erythrocyterna reserveras på ofött barn (reservnummer) och ska vara färska (<5 dagar), leukocytreducerade och bestrålade. Erythrocyterna suspenderas i koksalt med ett högt EVF, cirka 0,8. Det är viktigt med information till Transfusionsmedicin på Karolinska Universitetssjukhuset om eventuell IUT så tidigt som möjligt, särskilt vid sällsynta blodtyper. När behandling med intrauterina transfusioner har påbörjats görs fortsatta antikroppsanalyser och titerbestämningar vid Transfusionsmedicin, Karolinska Universitetssjukhuset.

FAKTARUTA

- Vid blodgruppering inom mödravården ingår ABO och RhD-gruppering och erythrocytantikropps-screening.
- Vid positiv antikropps-screening utförs antikropps-identifiering och fortsatt provtagning görs efter bedömning av antikroppens kliniska betydelse.
- Identifierade antikroppar titreras (semikvantitativ metod) vid upprepade tillfällen under graviditeten. Anti-D kan också kvantifieras (koncentrationsbestämning).
- Vid allvarliga immuniseringar som kräver behandling med intrauterina transfusioner sköts antikroppsutredningar och titreringar vid Karolinska Universitetssjukhuset.

Referenser

1. Qureshi H, Massey E, Kirwan D, et al. BCSH guidelines for the use of anti-D immunoglobulin for the prevention of haemolytic disease of the fetus and newborn. *Transfusion Medicine*. 2014; 24:8-20.
2. Clausen FB. Integration of noninvasive prenatal prediction of fetal blood group into clinical prenatal care. *Prenat Diagn*. 2014; 34:409-15.
3. Taune Wikman A, Tiblad E, Karlsson A, Olsson ML, Westgren M, Reilly M. Non invasive single-exon determination of fetal RHD in a routine screening programme in early pregnancy. *Obstetr Gynecol*. 2012 Aug 120; 227-34.
4. Sandler SG, Delaney M, Gottschall JL. Proficiency tests reveal the need to improve laboratory assays for fetomaternal hemorrhage for Rh immunoprophylaxis. *Transfusion*. 2013; 53: 2098-102.
5. Hadley AG. Laboratory assays for predicting the severity of haemolytic disease of the fetus and the newborn. *Transpl Immunol*. 2002; 10: 191-8.

5. Screening under graviditet

Det ska finnas ett program för screening av erythrocytantikroppar vid varje mödravårdsenhet/kvinnoklinik. Målsättningen är att screeningprogrammen ska vara samordnade och förankrade, så att kvinnor i Sverige så långt som möjligt erbjuds samma kontroller och behandling. Vid antikroppsscreeningen görs även ABO- och RhD bestämning.

Syftet med blodgruppering och antikroppsscreening under graviditet är att:

- Upptäcka kliniskt signifikanta erythrocytantikroppar som kan påverka fostret och/eller det nyfödda barnet.
- Uppmärksamma eventuella problem vid transfusionsbehov till både mor och barn, t.ex. behov av blod med ovanlig blodgruppskombination.
- Bestämma RhD-typ eftersom de kvinnor som är RhD-negativa ska behandlas med Rh-profylax om barnet är RhD-positivt.

Hos ca 1 procent av de gravida kvinnorna påvisas erythrocytantikroppar som kan ha klinisk signifikans (1). Det är viktigt att erythrocyt-immuniseringar av betydelse upptäcks i tid, så att kontroller och behandlingar kan sättas in för att förhindra allvarlig sjukdom och mortalitet hos fostret eller det nyfödda barnet. Oftast har antikropparna ingen eller endast liten klinisk betydelse, men i några fall krävs kontinuerlig monitorering och bedömning fram till förlossningen. I ett fåtal fall är immuniseringen mycket allvarlig och kräver behandling med blodtransfusioner till fostret. Rutinmässigt görs ingen screening för ABO-immunisering, som mycket sällan orsakar allvarlig hemolys.

Rekommendation

I Storbritannien, som har nationella guidelines, screenas alla kvinnor, RhD-positiva såväl som RhD-negativa. De screenas två gånger under graviditeten, i första trimestern och i graviditetsvecka 28 (2,3). Syftet är att påvisa samtliga erythrocytantikroppar som kan vara skadliga för fostret, d.v.s. även andra än anti-D antikroppar. RhD-positiva kvinnor har lika stor risk som RhD-negativa kvinnor att bilda andra antikroppar än anti-D (4). Denna rutin tillämpas även i flera andra europeiska länder. I Sverige har rutinen för screening hittills varierat mellan olika regioner. I några landsting kontrolleras de RhD-positiva kvinnorna bara i första trimestern och de RhD-negativa kvinnorna screenas ytterligare 1-2 gånger, medan andra regioner följer de brittiska riktlinjerna och screenar alla vid två tillfällen. Med målsättning att erbjuda alla gravida kvinnor samma kontroller och för att underlätta uppföljning och utvärdering rekommenderas att:

- ALLA gravida blodgrupperas och screenas för erythrocytantikroppar vid första mödravårdsbesöket, idealt i graviditetsvecka 10-12.
- ALLA gravida kontrolleras också i graviditetsvecka 27-29.

Rekommendationen grundar sig på internationella rutiner och referenser. Ett ytterligare skäl är en ökning av antalet gravida kvinnor från andra delar av världen som kommer till Sverige. Hos dessa kan det upptäckas ovanliga antikroppar som kan vara kliniskt signifikanta och dessutom är sällsynta för svenska förhållanden (5). En immunisering som sker

efter andra trimestern orsakar sällan en allvarlig påverkan på barnet, och därför är det inte indicerat med ytterligare rutinmässig provtagning efter graviditetsvecka 29 (6).

Se Appendix 1, Rekommendation
mödravårdsscreening.

Screening av fetal *RHD*-genotyp

Med non-invasiv prenatal diagnostik (NIPD) kan fostrets *RHD*-gen påvisas i blodet hos en RhD-negativ kvinna. Metoden innebär att fritt cirkulerande DNA extraheras och att en gen som saknas hos modern kan påvisas i foster-DNA. Primärt har metoden använts för att hos immuniserade kvinnor bestämma fostrets genotyp, och därmed risk för fostret. Men NIPD har också införts för screening av RhD-negativa kvinnor, i syfte att bestämma vilka som bär på ett *RHD*-positivt foster och därmed har fördel av anti-D-profylax. Koncentrationen av fetalt DNA ökar under graviditeten, men kan påvisas redan från graviditetsvecka 7 (7). Danmark var först med att erbjuda nationell fetal *RHD*-screening och riktad anti-D-profylax 2010, följt av Nederländerna 2011 (8,9). I Danmark screenar man i graviditetsvecka 25 och ger profylax i graviditetsvecka 29 medan man i Nederländerna screenar i graviditetsvecka 27 och ger profylax i graviditetsvecka 30. I Stockholm utfördes en screeningstudie under 2009-2011, där alla RhD-negativa kvinnor erbjöds deltagande (10, 11). Prov för screening, ett extra 5 mL rör, togs vid första besöket på mödravårdscentralen, vanligen i graviditetsvecka 8-13, och anti-D-profylax gavs i graviditetsvecka 29 till dem med ett *RHD*-positivt foster. Rutinen med tidig screening är idag säker, med en sensitivitet på mer än 99,5 procent, förutsatt att provet inte tas före graviditetsvecka 8. Provet bör helst inte tas före graviditetsvecka 10 på grund av osäker datering av graviditeten. Även vid flerbörd detekteras *RHD*-genen, om minst ett foster är *RHD*-positivt. Fördelen med tidig screening är att immuniseringsprovtagning kan planeras optimalt under hela graviditeten, och

riktad anti-D-profylax kan ges även vid amniocentes, CVB, missfall och annan intervention. I Storbritannien planerar man att introducera fetal *RHD*-screening från graviditetsvecka 10 (12). I Sverige har man fortsatt att erbjuda screening i Stockholmsområdet, medan övriga regioner hittills har avvaktat en hälsoekonomisk analys av rutinen.

Kostnadseffektivitet för fetal *RHD*-screening och riktad profylax

Baserat på faktiska data från Stockholmsstudien har en kostnadseffektivitetsanalys gjorts (13). Kostnaderna för studieprogrammet under åren 2010-2011, med fetal *RHD*-screening i tidig graviditet och riktad antenatal Rh-profylax i graviditetsvecka 29 jämfördes med kostnaderna för rutinen som användes under åren 2008-2009, och som inte inkluderade antenatal Rh-profylax. Med införande av screening och riktad antenatal profylax minskade incidensen av anti-D-immunisering från 0,46 procent till 0,19 procent hos RhD-negativa kvinnor. Beräknat på 120 000 graviditeter årligen i Sverige innebär det en minskning i antal från 77 till 32 nya RhD-immuniseringar per år. Jämfört med nuvarande rutin, då ingen rutinmässig antenatal profylax ges, beräknas införande av ett nytt program som inkluderar fetal screening och antenatal profylax ge en besparing på cirka 300 SEK per RhD negativ kvinna. Besparingarna beror på lägre kostnader för provtagning i den aktuella graviditeten och lägre kostnader beroende på färre immuniseringar i följande graviditeter. I en scenario analys jämförs studieprogrammet med den rutin som används i många länder, att ge rutinmässig antenatal profylax till alla RhD-negativa kvinnor utan att bestämma fostrets RhD typ. Det beräknas ge ytterligare besparing på ca 150 SEK per RhD negativ kvinna. Den högre kostnaden för riktad profylax beror på kostnad för testet för *RHD*-bestämning av fostret och ett predikerat högre antal immuniseringar, om testet antas ha en sensitivitet på 99,8%. Det bör dock beaktas,

att antenatal Rh-profylax till alla RhD-negativa kvinnor innebär att 40 procent av kvinnorna behandlas helt i onödan med ett humant plasmaläkemedel, som är en bristvara och som kan medföra en liten risk för biverkningar.

Baserat på dessa argument rekommenderas att alla RhD-negativa kvinnor i Sverige erbjuds fetal screening och riktad Rh-profylax. Denna rutin är även under införande eller planeras i flera andra europeiska länder (14).

Provtagning och remiss

Rör och remiss måste märkas och identitetskontroll måste göras enligt gällande författning (SOSFS). Det är av betydelse vid bedömningen av proverna om kvinnan varit utsatt för tidigare immuniseringstillfällen. Därför är det viktigt att det på remissen anges tidigare transfusioner, tidigare graviditeter, beräknad partus, om Rh-profylax givits och om kvinnan genomgått IVF-behandling eller stamcells-transplantation.

För fetal *RHD*-bestämning krävs ett extra 7 mL EDTA rör. Provet kan skickas från den lokala blodcentralen med vanlig post, till de universitetskliniker där analysen görs. Svar fås vanligtvis inom en vecka.

RhD-negativ BAS-test

En rutin som inkluderar antenatal Rh-profylax i graviditetsvecka 29 till alla RhD-negativa kvinnor med ett RhD-positivt foster medför att en BAS-test kommer att vara positiv vid partus för majoriteten av dessa kvinnor. Det gör att det krävs mottagar/givar (MG)-test vid blodbeställning inför planerade kejsarsnitt eller vid blödningar, vilket kan fördröja blodtransfusionen. Inom SLL har man infört en s.k. RhD-negativ BAS-test som tillämpas för de kvinnor som har fått Rh-profylax. Fyra RhD-negativa testceller, utvalda för att uttrycka alla andra kliniskt viktiga erythrocytantigen, används i den RhD-negativa BAS-testen. Enbart RhD-negativt blod får lämnas ut på en RhD-negativ BAS-test.

FAKTARUTA 1

Blodgruppering i mödravården

- Rör (5-10 mL EDTA-rör) och remiss måste märkas och identitetskontroll göras enligt gällande författning (SOSFS).
- Tidigare transfusioner, tidigare graviditeter, beräknad partus, om Rh-profylax givits och om kvinnan genomgått IVF behandling eller stamcells-transplantation anges.
- Erythrocytantikroppsscreening rekommenderas hos alla vid första mödravårdsbesöket, idealt i graviditetsvecka 10-12 och bör också kontrolleras i graviditetsvecka 27-29.

FAKTARUTA 2

Fetal *RHD*-screening

- Fetal *RHD*-screening kan göras från graviditetsvecka 10 med hög säkerhet.
- För fetal *RHD*-bestämning krävs ett extra 7 (10) mL EDTA rör.
- Med fetal *RHD*-screening och riktad antenatal Rh-profylax minskar incidensen anti-D-immunisering från 0,46 procent till 0,19 procent hos de RhD-negativa kvinnorna.
- RhD-negativ BAS test kan tillämpas för de kvinnor som har fått Rh-profylax, så att inte nödvändiga blodtransfusioner fördröjs.

Referenser

1. Lee BK, Ploner A, Zhang Z, Gryfelt G, Wikman A, Reilly M. Constructing a population-based research database from routine maternal screening records: a resource for studying alloimmunization in pregnant women. *PLoS One*. 2011;6(11) :e27619.
2. Jayatilleke N. Antenatal screening for Rhesus D status and red cell antibodies UK National Screening Committee. UK National Screening Committee, 2013.
3. Guideline for blood grouping and antibody testing in pregnancy. British Committee for Standards in Haematology (BCSH) 2008.
4. Koelewijn JM, Vrijkotte TGM, van der Schoot CE, Bonsel GJ, de Haas M. Effect of screening for red cell antibodies other than anti-D to detect hemolytic disease of the fetus and newborn. A population study in the Netherlands. *Transfusion*. 2008; 48:941-52.
5. Strindberg J, Lundahl J, Ajne G. Hemolytic disease of the fetus and the newborn owing to anti-U successfully treated with repeated intrauterine transfusions. *Immunohematology*. 2013;29:51-4.
6. Heddle NM, Klama L, Frassetto R, O'Hoski P, Leaman B. A retrospective study to determine the risk of red cell alloimmunization and transfusion during pregnancy. *Transfusion*. 1993; 33: 217-20.
7. Devaney SA, Palomaki GE, Scott JA, Bianchi DW. Noninvasive fetal sex determination using cell-free fetal DNA. A systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2011; 306:627-36.
8. Clausen FB, Christiansen M, Steffensen R, Jorgensen S, Nielsen C, Jacobsen MA. Report on the first nationally implemented clinical routine screening for fetal RHD in D-negative women to ascertain the requirement for antenatal RhD prophylaxis. *Transfusion*. 2012; 52:752-8.
9. De Haas M, van der Ploeg CPB, Scheffer PG, Verlinden DA, Hirschberg H, Abbink F. A nation wide fetal RHD screening programme for targeted antenatal and postnatal anti-D. *ISBT Sci Ser*. 2012; 7: 164-7.
10. Taune Wikman A, Tiblad E, Karlsson A, Olsson ML, Westgren M, Reilly M. Non invasive single-exon determination of fetal RHD in a routine screening programme in early pregnancy. *Obstetr Gynecol*. 2012 Aug 120; 227-34.
11. Tiblad E, Taune Wikman A, Ajne G, et al. Targeted routine antenatal anti-D prophylaxis in the prevention of RhD immunization-outcome in a new antenatal screening and prevention program. *PLoS One*. 2013 Aug 6;8(8):e70984.
12. Soothill PW, Finning K, Latham T, Wreford-Bush T, Ford J, Daniels G. Use of cfDNA to avoid administration of anti-D to pregnant women when the fetus is RhD-negative: implementation in the NHS. *BJOG*. 2014; Aug 21.
13. Neovius M, Tiblad E, Westgren M, Kublickas M, Neovius K, Wikman A. Cost-effectiveness of first trimester non-invasive fetal RHD screening for targeted antenatal anti-D prophylaxis a model based analysis. Under publication *BJOG*.
14. De Haas M, Finning K, Roberts DJ. Anti-D prophylaxis past, present and future. *Transfusion Medicine* 2014; 24: 1-7.

6. RH-profylax

Införandet av Rh-profylax har haft stor betydelse för modern perinatologi. Hög perinatal mortalitet och livslånga handikapp till följd av svår RhD-immunisering var ingen ovanlighet innan profylaxens införande. I Sverige infördes Rh-profylax 1969 till RhD-negativa mödrar som fött ett RhD-positivt barn.

Rh-profylax består av humana poolade polyklonala anti-D IgG-antikroppar från plasmagivare. Givarna är immuniserade mot RhD-antigenet och har höga nivåer anti-D-antikroppar. Tillgången är begränsad och det är en blodprodukt varför Rh-profylax endast ska ges på tydlig indikation till RhD-negativa kvinnor som har risk för immunisering. Den exakta verkningsmekanismen för hur givet anti-D IgG kan motverka aktivering av immunförsvaret och sensitisering mot RhD-antigenet är inte känt. Men det är sedan länge klarlagt att administration av passiva antikroppar mot ett antigen kan förhindra ett antikroppssvar mot samma antigen (AMIS – antibody-mediated immune suppression). Det har gjorts stora forskningsinsatser på att framställa monoklonala och rekombinanta preparat, men utan samma effekt. Plasma från givare testas och skall vara negativ för hepatit C virus, HIV, hepatit B virus och parvovirus B19. Plasman är dessutom patogeninaktiverad, vilket innebär att även eventuella andra virus och bakterier avdödas. Det finns ingen evidens för att prioner skulle kunna överföras med Rh-profylax.

Rh-profylax ges i förebyggande syfte när risk finns för att en fetomaternal blödning kan ha uppstått. Profylaxen ska ges så snart som möjligt (inom 72 timmar) och har endast effekt

hos icke-immuniserade individer. Redan RhD-immuniserade kvinnor har inte nytta av Rh-profylax. Om Rh-profylax av misstag ges till en redan RhD-immuniserad kvinna så har detta inga skadliga effekter varken för mor eller barn. Har man glömt att ge Rh-profylax när indikation funnits så kan den fortfarande ges vid senare tillfälle. Profylaxeffekten avtar ju längre tid det går, men har viss skyddseffekt upp till två veckor efter fetomaternal blödning.

Experimentellt har det visats att 50E (10 µg) polyklonalt anti-D räcker för att skydda mot exponering för 1 ml RhD positivt blod eller 0,5 ml fetala RhD-positiva erythrocyter (fetal EVF ca 50 procent) (1). En dos-responsrelation finns och 10 µg anti-D IgG per ml fetalt blod skyddar mot en aktivering av immunsvaret oavsett volym fetomaternal blödning. De registrerade preparaten i Sverige idag innehåller 1250E (250 µg) resp 1500E (300 µg) och ska således skydda mot upp till 25 ml respektive 30 ml fetalt RhD-positivt blod. Det betyder att 500E (100 µg) är mer än tillräckligt före graviditetsvecka 20+0 och 1250-1500E (250 - 300 µg) från graviditetsvecka 20+0. Undantaget invasiv provtagning, där det finns en teoretisk risk för förlängd fetomaternal blödning. I första trimestern uppskattas den blodvolym som överförs från fostret till den gravida kvinnan vara betydligt lägre (v.g. se nedan) och 250E (50 µg) Rh-profylax är sannolikt tillräckligt i första trimestern. För närvarande finns dock inte dessa lägre doser att tillgå som förfyllda sprutor i Sverige.

Given Rh-profylax ska dokumenteras i läkemedelsjournal oavsett när under graviditeten

eller efter förlossningen den är given. Batchnummer på produkten ska anges då det är en human blodprodukt som ska var spårbar.

Det är viktigt att tänka på att en RhD-negativ gravid kvinna kan vara immuniserad mot ett annat erytrocytantigen än RhD. Man får då inte glömma att den kvinnan ska erhålla Rh-profylax på sedvanliga indikationer.

Rh-profylax i första trimestern

Det saknas konsensus om och i så fall när Rh-profylax ska ges vid spontant eller inducerat avbrytande av tidig graviditet. Detta innefattar spontan abort, inducerad medicinsk och kirurgisk abort, molagraviditet eller extrauterin graviditet i första trimestern.

Med avsaknad av evidensbaserade data skiljer sig rekommendationerna åt mellan olika länder för när Rh-profylax i tidig graviditet ska ges. Vanligtvis rekommenderas Rh-profylax till RhD-negativa kvinnor som genomgår abort efter graviditetsvecka 12, liksom vid instrumentellt avbrytande tidigare i graviditeten. Vid spontan och medicinskt inducerad abort före graviditetsvecka 12 varierar dock rekommendationerna.

I Sverige rekommenderade Socialstyrelsen tidigare att Rh-profylax skulle ges till samtliga RhD-negativa kvinnor som aborterat. Dessa rekommendationer ändrades 1997, då Socialstyrelsen först angav att Rh-profylax inte skulle ges vid medicinsk abort eller till kvinnor med spontan abort före graviditetsvecka 10, såvida inte instrumentellt ingrepp utförts. I brist på vetenskapligt stöd återtogs dock dessa rekommendationer, och istället är det upp till varje enskild kvinnoklinik att avgöra huruvida Rh-profylax ska ges.

En RhD-negativ kvinna riskerar att immuniseras om hon exponeras för RhD-antigen från ett RhD-positivt foster genom en fetomaternal blödning. RhD-antigenet har påvisats på embryonala erytrocyter redan ca 38 dagar efter konceptionen, det vill säga från ungefär graviditetsvecka 6 (2). RhD-proteinet är mycket immunogent och det är känt att även mycket små volymer RhD-positivt blod

kan förorsaka en immunisering. I vissa experiment har man kunnat påvisa immunisering hos frivilliga RhD-negativa som exponerats för 0,1 ml RhD-positivt blod (3).

Det är okänt hur stor blodvolymen exakt är hos ett foster före graviditetsvecka 12, men den har beräknats vara ca 0,33 ml i graviditetsvecka 8, och mindre än 0,25 ml i graviditetsvecka 6 (4). Incidensen av fetomaternal blödning i första trimestern anges vara ca 54 procent, och har kunnat påvisas så tidigt som i graviditetsvecka 6. Den till kvinnan då överförda blodvolymen är således mycket liten.

Även om det skulle det vara teoretiskt möjligt att en mycket tidig graviditet skulle kunna orsaka en immunisering hos en RhD-negativ kvinna, är det fortfarande okänt hur väl en tidig fetomaternal blödning korrelerar till risken för immunisering, liksom vilka mekanismer i övrigt som kan påverka immuniseringsprocessen. De flesta studier har utvärderat förekomsten av fetomaternal blödning, men inte studerat huruvida denna blödning följts av bildande av anti-D-antikroppar hos den gravida kvinnan.

Man har i vissa studier uppskattat att blodvolymen vid en fetomaternal blödning i samband med en spontan abort före graviditetsvecka 12 understiger 0,1 ml, och skulle därmed, med nuvarande kunskap, inte vara signifikant för att kunna orsaka en immunisering [5]. Vid en kirurgisk utrymning av uterus bryts dock det intervällösa spatiet, och den fetomaternala blödningen blir sannolikt större. En spontan abort efter graviditetsvecka 12 skulle dock kunna orsaka en tillräckligt stor fetomaternal blödning för att sensitisera en RhD-negativ kvinna (6).

Missfall

Det saknas vetenskaplig evidens som visar att en immunisering skulle kunna åstadkommas vid ett komplett missfall i första trimestern.

I Cochranedatabasen finns en systematisk översikt av randomiserade kontrollerade studier där man jämför uppkomsten av immunisering hos kvinnor som fått Rh-profylax efter

missfall med kvinnor som fått placebo eller ingen profylax (7). Syftet med genomgången var att utvärdera om rutinmässig Rh-profylax till RhD-negativa kvinnor efter missfall skulle kunna minska risken för immunisering i efterföljande graviditet. Man analyserade studier som inkluderade kvinnor som haft missfall upp till graviditetsvecka 24, inklusive de som genomgått medicinsk utrymning av uterus, samt ektopiska graviditeter och molagraviditeter.

Kvalitetskraven på studierna innebar att man endast kunde inkludera en enda studie, som dock även den var metodologiskt svag. Av 48 patienter med missfall mellan graviditetsvecka 8 och 24, erhöll 19 kvinnor Rh-profylax, och 29 kvinnor placebo. Man kunde inte finna något fall med immunisering i någon av grupperna. Studien hade sannolikt för låg power för att möjliggöra någon eventuell skillnad. Slutsatsen i Cochranes översikt är således att det inte finns tillräcklig evidens för att rekommendera Rh-profylax efter spontan abort, med eller utan kirurgisk utrymning av uterus, och att fler studier behövs.

I en systematisk översikt av NICE (National Institute of Clinical Excellence) sökte man efter evidens för att motivera Rh-profylax vid hotande missfall, missfall samt ektopisk graviditet (8). Åtta studier inkluderades, dock ansågs samtliga vara av låg kvalitet. Man kunde inte finna någon evidens för att kvinnor med komplett missfall, hotande missfall eller ektopisk graviditet ska erbjudas Rh-profylax. Däremot ansågs det finnas evidens för att erbjuda Rh-profylax till kvinnor som genomgår kirurgisk intervention vid spontant abort.

Inducerad abort

Kirurgisk abort

Man har i olika studier påvisat en signifikant fetomaternal blödning (> 0,1 ml) i samband med kirurgisk abort (5). Vid en kirurgisk abort bryts barriären i det intervillösa spatiet, och det finns ökad risk för att fetala erythrocyter frisätts från abortresterna och förs in i maternella blodkärl.

Risken för immunisering efter kirurgisk abort har uppskattats ligga mellan 2-4 procent (9). Man har också sett att risken för immunisering efter en kirurgisk abort ökar proportionellt med gestationsåldern, där risken uppskattas vara minimal den första månaden, ca 2 procent efter 8 graviditetsveckor och > 9 procent efter 12 graviditetsveckor (10). Således rekommenderar de flesta länder att Rh-profylax ska ges i samband med en kirurgisk abort.

Medicinsk abort

Det saknas evidens för att rekommendera Rh-profylax vid medicinsk abort.

I en liten studie (11) har man kunnat påvisa fetomaternal blödning vid medicinsk abort, men det är oklart huruvida blödningen är tillräckligt stor för att riskera att immunisering kan uppstå. Sannolikt är risken för fetomaternal blödning vid en medicinsk abort mindre jämfört med en kirurgisk, då man inte orsakar någon kärlskada. Det finns dock inga randomiserade studier som utvärderat risken för immunisering vid en medicinsk abort före graviditetsvecka 12.

Mola hydatidosa

Det är oklart huruvida en mola skulle kunna orsaka immunisering. Vid en komplett mola sker ingen organogenes, och det är osäkert om trofoblasterna uttrycker RhD-antigen. Vid en partiell mola utvecklas dock ett embryo, där erythrocytproduktionen kan hinna påbörjas innan embryot dör. Således finns en teoretisk risk att den gravida kvinnan exponeras för RhD-antigen vid en molagraviditet. Om uterus utryms genom exeres ökar risken för signifikant fetomaternal blödning. Evidens för nytta av Rh-profylax vid mola saknas dock (7).

Ektopisk graviditet

Det saknas vetenskaplig evidens för att ge Rh-profylax vid en ektopisk graviditet (7).

Vid en extrauterin graviditet som behandlas konservativt är risken för signifikant fetomaternal blödning sannolikt låg. Vid ektopiska graviditeter med rupturerad tuba har man

dock kunnat påvisa signifikant fetomaternell transfusion hos 25 procent, och alloimmunisering har rapporterats efter ektopisk graviditet (12). Möjlig är risken för immunisering något större vid en extrauterin graviditet än vid en abort vid samma gestationsvecka, då fetala erythrocyter lätt absorberas från peritonealhålan.

Sammanfattning Rh-profylax i första trimestern

Det finns få eller inga randomiserade studier som stödjer användandet av Rh-profylax vid tidig patologisk graviditet eller inducerad abort. Av de studier som gjorts är de flesta bedömda som bristfälliga. Många är snarare fallbeskrivningar än vetenskapligt underbyggda studier. Flera studier har för få inkluderade patienter och kontrollgrupper saknas. Många studier är från 1960-70-talen, då metoder för att mäta fetomaternell blödning var mer osäkra. Dessutom var graviditeterna då inte ultraljudsdaterade. Istället angav man graviditetslängd efter senaste mens, vilket gör att tillförlitligheten i studierna minskar. I flera studier har man evaluerat förekomst av fetomaternell blödning, men man har inte undersökt huruvida antikroppar utvecklats till följd av det. Dessutom är det oklart hur väl de metoder man använt för att detektera fetala erythrocyter i moderns blod korrelerar med den verkliga volymen transfunderat blod. Ofta extrapole-ras data som gäller andra och tredje trimestern till att även gälla första trimestern.

Anledningen till att många länder, trots bristen på evidens, rekommenderar Rh-profylax, är att det finns en teoretisk risk för immunisering. Man anser att riskerna med Rh-profylax trots allt är låga, och man inte vill ändra fungerande rutiner, och därmed riskera ett ökat antal fall av immunisering, med de konsekvenser det skulle innebära. Argument mot denna rutin är att det finns en begränsad tillgång på hyperimmuniserad plasma och att det trots allt finns vissa - om än små - risker förknippade med behandlingen, samt att man

inte bevisat att profylax i tidig graviditet är kostnadseffektiv.

Rekommendationer

Det finns för närvarande ingen klar evidens att Rh-profylax i första trimestern är till nytta för att undvika immunisering. Man kan därför vara ytterst tveksam till att Rh-profylax bör användas i första trimestern över huvud taget. Traditionerna att använda Rh-profylax till RhD-negativa kvinnor i tidig graviditet är djupt rotade vilket egentligen är irrationellt. Detta yttrar sig i att länder har olika policy i brist på bevis och av samma anledning varierar policyn vid svenska kvinnokliniker. Med hänsyn till traditionerna, och möjligtvis viss antydning om nytta i litteraturen kan man kanske motivera att de kvinnor med graviditeter som avslutas med kirurgisk åtgärd såsom instrumentell abort eller operation av extrauterin graviditet erbjuds Rh-profylax.

FAKTARUTA 1 Rh-profylax i första trimestern

- Det saknas evidens för användning av Rh-profylax i första trimestern.
- Rh-profylax bör erbjudas till kvinnor vars graviditet avslutats med kirurgisk åtgärd (exeres eller operation p.g.a. extrauterin graviditet).
- 50 µg anti-D-immunoglobulin är tillräckligt som profylax i första trimestern.
- Rh-profylax ska ges inom 72 timmar. Given Rh-profylax ska alltid dokumenteras i läkemedelsjournal och batchnummer ska anges för spårbarhet.

Rh-profylax i andra och tredje trimestern samt postpartum

Postnatal Rh-profylax

Den absolut största risken att bli immuniserad på grund av fetomaternell blödning (FMB) är i samband med förlossning. Införandet av postnatal Rh-profylax minskade risken för immunisering från ca 14 procent till ca 1 procent hos RhD-negativa kvinnor. Många studier har bekräftat den stora medicinska effekten av postnatal profylax (14). Rh-profylaxen ska ges så snart som möjligt efter förlossningen eller inom 72 timmar till RhD-negativa kvinnor som fött ett RhD-positivt barn eller där barnets blodgrupp är okänd. Om man missat att ge Rh-profylax inom 72h efter förlossning ska profylax ändå ges senare. Vad som är den optimala dosen är inte visat. I vissa länder ges 500E (100 µg), men då rekommenderar man rutinmässig screening för volym fetomaternell blödning efter förlossningen. Det anses inte nödvändigt om 1000-1500 E (200-300 µg) ges då FMB över 20 ml är mycket ovanligt (15).

Risk för fetomaternell blödning som är större än vad som täcks av standarddos Rh-profylax finns vid placentakomplikationer (placentaavlossning, manuell lösning, accreta), traumatisk instrumentell förlossning, sectio, flerbörd, kraftigt abdominellt trauma i tredje trimestern samt intrauterin fosterdöd (13). Vid misstanke kan fetalt Hb i maternellt blod kvantifieras och dosen Rh-profylax anpassas, alternativt kan en extra spruta ges om svar på prov för fetalt Hb inte går att få inom kort tid. För kvantifiering av fetalt Hb, v.g. se Kapitel 4.

Rutinmässig antenatal Rh-profylax i tredje trimestern

Den vanligaste orsaken till RhD-immunisering trots given postnatal Rh-profylax är sensitisering på grund av "tyst" fetomaternell blödning under pågående graviditet. Det är vanligast i tredje trimestern, men kan också inträffa tidigare (16). Att en mindre mängd

fetala erythrocyter passerar över till moderns cirkulation tillhör sannolikt normal graviditetsfysiologi. Hos vissa kvinnor räcker dock detta för att aktivera immunförsvaret och att anti-D-antikroppar ska börja bildas. Incidensen RhD-immunisering under och efter graviditet kan ytterligare reduceras med rutinmässig antenatal Rh-profylax. Genom att administrera Rh-profylax i början av tredje trimestern (graviditetsvecka 28-30) till RhD-negativa gravida kan incidensen immunisering sänkas från ca 1 procent till 0,2 – 0,3 procent (17). Många studier har visat på den medicinska effekten av rutinmässig antenatal Rh-profylax och preventionen är införd i många västerländska länder. Flera olika dosregimer har använts utan större skillnader i effekt. I de flesta länder ges 1000 – 1500E (200 – 300 µg) i graviditetsvecka 28-30. Antenatal Rh-profylax givet intramuskulärt har en halveringstid på ca 3 veckor, med en stor individuell variation. En given dos 1250-1500E ger mätbara plasmakoncentrationer anti-D IgG upp till tio veckor hos de flesta gravida kvinnor, men därefter har inte alla kvinnor (ca 25 procent) mätbara koncentrationer (18). Hos vissa kvinnor kan det innebära ett bristande skydd mot immunisering i sen graviditet (gv 40-42), då risken för tyst fetomaternell blödning sannolikt är störst. Överburenhet innebär då en ökad risk för immunisering trots given rutinmässig antenatal Rh-profylax. För att undvika immunisering i fullgången tid kan man överväga att ge en upprepad dos Rh-profylax i graviditetsvecka 39-40, när det är känt att fostret är RhD-positivt. Halveringstiden för anti-D IgG är ungefär tre veckor. En dos på 1250-1500E täcker då behovet av Rh-profylax efter normal förlossning och extra postnatal dos behöver i så fall inte ges.

I de flesta publicerade studier har Rh-profylax givits antenatalt till samtliga RhD-negativa gravida, trots att ca 40 procent bär ett RhD-negativt foster och att risk för immunisering därmed inte finns. Idag finns relativt enkla metoder för att analysera fetal blodgrupp utifrån cellfritt foster-DNA i moderns plasma

(se Kapitel 4 och 5). Detta kan göras redan i tidig graviditet när det gäller RHD-genen och har hög tillförlitlighet (>99 procent sensitivitet) från graviditetsvecka 10 (19). Med hjälp av screening för fetal RHD-genotyp kan rutinmässig antenatal Rh-profylax riktas till endast de kvinnor som bär ett RhD-positivt foster och exponering kan undvikas för de som inte har risk för immunisering. Denna riktade rutin har visats vara lika effektiv i att reducera incidensen RhD-immunisering som rutinen att ge till samtliga kvinnor (20).

Rutinmässig antenatal profylax ska ges även om kvinnan redan har fått Rh-profylax under pågående graviditet vid rekommenderade indikationer enligt nedan. Det omvända gäller också, att om en kvinna erhållit rutinmässig antenatal profylax så ska Rh-profylax ges som vanligt vid indikation senare i graviditeten, som exempelvis yttre vändning, kraftigt abdominellt trauma, placentakomplikation med blödning.

Rh-profylax givet antenatalt orsakar ingen fetal hemolys eller neonatal hyperbilirubine-mi och är ofarligt för mor och barn. Barnet kan dock vara DAT-positivt vid födelsen på grund av kvarvarande Rh-profylax i cirkulationen. Detta i sig utgör ingen indikation för förlängd sjukhusvistelse. Provtagning och behandling för hemolytisk sjukdom ska endast ske på klinisk misstanke av barnläkare. Det måste dock bekräftas att mamman erhållit Rh-profylax i tredje trimestern.

Invasiv prenatal provtagning samt intrauterina ingrepp

Invasiv provtagning (amniocentes, chorionvillibiopsi, cordocentes) medför en ökad risk för fetomaternell transfusion, särskilt vid transplacentär punktion eller vid chorionvillibiopsi, då den uteroplacentära gränsen kan störas. Därför rekommenderas Rh-profylax med 1250 - 1500E (250 - 300 µg) vid dessa ingrepp. Även vid andra intrauterina ingrepp (exv intrauterin transfusion, shuntinläggning, selektivt fetocid, fetoskopi) ska Rh-profylax ges.

Placentakomplikationer med antepartal blödning (ablatio placentae, placenta previa, placenta accreta)

Dessa tillstånd innebär betydande risk för FMB med immunisering som följd och man bör ge 1250 - 1500E (250 - 300 µg) Rh-profylax omgående och överväga provtagning för kvantifiering av fetalt Hb och justera profylax utifrån testresultat.

Abdominellt trauma med eller utan synlig vaginal blödning

Samma som ovan gäller vid kraftigt abdominellt trauma, exempelvis trafikolycka. Vid dessa händelser föreligger ökad risk för FMB överstigande 30 ml.

Yttre vändning av foster (även försök till vändning)

Rh-profylax 1250 - 1500E (250 - 300 µg) rekommenderas till RhD-negativa kvinnor som inte är immuniserade, oberoende om vändningen har lyckats eller inte, då risk för FMB finns.

Antepartal vaginal blödning

Det endast finns svag evidens för att det vid antenatal blödning under andra och tredje trimestern föreligger risk för immunisering. I avsaknad av trauma eller placentakomplikationer kan man avstå från Rh-profylax.

Intrauterin fosterdöd

Om RhD-negativ mor, ge Rh-profylax direkt efter att intrauterin fosterdöd konstaterats (när maternella blodprover är tagna), d.v.s. vänta inte till efter förlösningen. En ökad risk för sensitisering finns vid fosterdöd oavsett orsak och den risken kan eventuellt minskas om Rh-profylax ges så snart som möjligt. Maternellt blodprov ska tas för kvantifiering av eventuell fetomaternell blödning (flödescytometri av fetalt Hb).

Missad/ej tagen antenatal Rh-profylax

Om Rh-profylax missats när indikation funnits eller om kvinnan avböjt, så ska detta dokumenteras i journalen. Hon ska följas med sedvanlig antikroppsscreening i mödravården.

FAKTARUTA 2

Stor fetomaternell blödning hos RhD-negativ gravid kvinna

Vid klinisk misstanke om stor fetomaternell blödning bör volymen fetalt blod i moderns cirkulation kvantifieras med flödescytometri. Om fraktionen fetala erythrocyter i maternellt blod överskrider 0,5 procent eller 25 ml fetalt blod (Maternell blodvolym 5000 ml, normal EVF samt fetal EVF 50 procent) så bör extra Rh-profylax ges. Grovt kan uppskattas att en extra dos 1250-1500E Rh-profylax bör ges per 0,5 procent fetala erythrocyter enligt följande:

0-0,5 procent	1 dos
0,5 – 1 procent	2 doser
1-1,5 procent	3 doser
1,5 – 2 procent	4 doser
2-2,5 procent	5 doser

Upp till och med 5 sprutor kan ges samtidigt och bör då ges under övervakning avseende överkänslighetsreaktion hos kvinnan. Om fler än 5 doser behöver ges ska man avvakta 24 timmar innan man ger resterande doser. Analysmetoder för att kvantifiera volym fetomaternell blödning finns inte tillgängligt med akutsvar på en del sjukhus. I dessa fall får man kliniskt uppskatta blödningsmängden och ge Rh-profylax därefter, i väntan på provsvar.

FAKTARUTA 3

Rh-profylax i andra och tredje trimestern samt postpartum

- Minst 1250E (250 µg) Rh-profylax ska ges så snart som möjligt efter förlossning till RhD-negativa kvinnor som fött ett RhD-positivt barn.
- Vid placentakomplikationer med blödning pre- eller peripartalt, överväg kvantifiering av fetomaternell blödning för optimering av dos Rh-profylax.
- Rutinmässig antenatal Rh-profylax 1250 - 1500E (250 – 300 µg) i graviditetsvecka 28-30 bör ges till RhD-negativa kvinnor som bär ett RhD-positivt foster, under förutsättning att kvinnan inte utvecklat anti-D antikroppar.
- Rutinmässig antenatal Rh-profylax ska ges även om Rh-profylax givits på indikation tidigare under graviditeten.
- Rh-profylax 1250 - 1500E (250 – 300 µg) ska därutöver ges under graviditet till RhD-negativa kvinnor vid följande händelser: AC/CVB, cordocentes, intrauterina ingrepp, yttre vändning, placentakomplikationer med blödning.
- Rh-profylax ska ges vid indikation även om rutinmässig antenatal Rh-profylax givits tidigare under graviditeten.
- Efter att intrauterin fosterdöd konstaterats ska Rh-profylax ges så snart maternella prover är tagna. Man ska inte vänta med att ge profylaxen till efter förlossningen.
- Given Rh-profylax ska alltid dokumenteras i läkemedelsjournal och batchnummer ska anges för spårbarhet.

Referenser

1. Prevention of Rh sensitization. Report of a WHO Scientific Group. World Health Organ Tech Rep Ser. 1971;468:3-36.
2. Bergström H, Nilsson LA, Nilsson L, Ryttinger L. Demonstration of Rh-antigens in a 38-day-old fetus. *Am J Obstet Gynecol.* 1967;99:130-3.
3. Mollison PL, Hughes-Jones NC, Lindsay M, Wessely J. Suppression of primary RH immunization by passively-administered antibody. *Experiments in volunteers.* *Vox Sang.* 1969;16(4):421-39.
4. Leong M, Duby S, Kinch. Fetal-maternal transfusion following early abortin. *Obstet Gynecol.* 1979; 54:424-6.
5. Jorgensen J. Feto-maternal bleeding. MB thesis. University of Copenhagen, Denmark 1975.
6. Matthews CD, Matthews AE. Transplacental haemorrhage in spontaneous and induced abortion. *Lancet.* 1969 Apr 5;1(7597):694-5.
7. Karanth L, Jaafar SH, Kanagasabai S, Nair NS, Barua A. Anti-D administration after spontaneous miscarriage for preventing Rhesus alloimmunisation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Mar 28;3:CD009617.
8. NICE Clinical Guidelines, No 154. Ectopic pregnancy and Miscarriage: Diagnosis and initial management in early pregnancy of ectopic pregnancy and miscarriage. 2012
9. Murray S, Barron S.L. Rhesus Isoimmunization after abortion. *Br Medical Journal.* 1971, 3, 90-92.
10. Fiala C, Fux M, Gemzell Danielsson K. Rh-prophylaxis in early abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003;82:892-903.
11. Urquart DR, Templeton A. Reduced risk of isoimmunization in medical abortion. *Lancet.* 1990;340:914.
12. Hartwell EA. Use of Rh immune globulin: ASCP Practice Parameter. American Society of Clinical Pathologists. *Am J Clin Pathol.* 1998; 110:281-92.
13. RCOG Green top Guideline No. 22. The Use of Anti-D Immunoglobulin for Rhesus D Prophylaxis. 2011.
14. Crowther C, Middleton P. Anti-D administration after childbirth for preventing Rhesus alloimmunisation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2): CD000021. Review.
15. Lubusky M, Simetka O, Studnickova M, Prochazka M, Ordeltova M, Vomackova K. Fetomaternal hemorrhage in normal vaginal delivery and in delivery by cesarean section. *Transfusion.* 2012 Sep; 52(9):1977-82.
16. Bowman JM, Chown B, Lewis M, Pollock JM. Rh isoimmunization during pregnancy: antenatal prophylaxis. *Can Med Assoc J.* 1978 Mar 18;118(6):623-7.
17. Turner RM, Lloyd-Jones M, Anumba DO, et al. Routine antenatal anti-D prophylaxis in women who are Rh(D) negative: meta-analyses adjusted for differences in study design and quality. *PLoS One.* 2012;7(2):e30711.
18. Tibblad E, Wikman A, Rane A, Jansson Y, Westgren M. Pharmacokinetics of 250 µg anti-D IgG in the third trimester of pregnancy: an observational study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012 May;91(5):587-92.
19. Wikman AT, Tibblad E, Karlsson A et al. Noninvasive single-exon fetal RHD determination in a routine screening program in early pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2012 Aug;120(2 Pt 1):227-34.
20. Tibblad E, Taune Wikman A, Ajne G, et al. Targeted routine antenatal anti-D prophylaxis in the prevention of RhD immunisation—outcome of a new antenatal screening and prevention program. *PLoS One.* 2013 Aug 6;8(8):e70984.

7. Övervakning vid erythrocytimmunisering

Inledning

Vid fynd av maternella erythrocytantikroppar av klinisk betydelse (se Tabell 1) remitteras patienten för övervakning till en specialist-mödravårdsmottagning som är ansvarig för den aktuella MVC. Fortsatt handläggning bedöms utifrån risken för fetal anemi. Riskbedömning görs med hjälp av obstetrisk anamnes, typ och nivå av antikropp, möjlig/diagnostiserad fetal genotyp/fenotyp och aktuellt behov av övervakning (se Appendix 2, Övervakning vid erythrocytimmunisering). En multidisciplinär rond (obstetiker, neonatolog, transfusionsmedicinare) bör hållas regelbundet, till exempel månadsvis, för att planera övervakningen av immuniserade gravida kvinnor.

Vid risk för tidig svår immunisering som kan kräva intrauterin fetal blodtransfusion i andra trimestern bör tidig kontakt tas med rikscentrum för intrauterina transfusioner (Centrum för Fostermedicin, Karolinska Universitetssjukhuset) för samplanering. Vid fynd av ovanlig erythrocytantikropp, t.ex. till följd av etnisk mångfald i vårt land och vid fynd av multipla antikroppar som misstänks kunna leda till risk för fetal anemi längre fram i graviditeten är det viktigt att informera rikscentrum tidigt. Detta då det för transfusionsmedicin kan vara tidskrävande och komplicerat att hitta lämpliga blodgivare. Se även Kapitel 8.

Alla fall av sent missfall (graviditetsvecka 12-22), intrauterin fosterdöd eller neonatal död och samtidig förekomst av kliniskt signifikanta erythrocytantikroppar så bör detta

rapporteras till ett nationellt register, se Appendix 6.

Riskbedömning

Huvudsyfte med handläggningen av en erythrocytimmuniserad graviditet är:

1. att man rätt predikterar vilket foster som har risk att drabbas av allvarlig hemolytisk sjukdom som kommer att kräva intrauterin eller postnatal behandling.
2. att man optimerar förlossningstidpunkt.
3. att man optimerar förlossningsplats med avseende på behov för neonatal behandling.

Anamnestic riskfaktorer

Orsaken till erythrocytimmunisering är vanligen graviditet eller tidigare transfusion. Mer ovanliga orsaker kan vara organtransplantation samt intravenöst drogmissbruk. Det finns flera riskfaktorer som kan prediktera allvarlighetsgrad av anemi och som måste tas hänsyn till vid handläggning av en immuniserad graviditet:

- obstetrisk anamnes - om det är första affekterade graviditet eller om det handlar om flera tidigare immuniserade graviditeter.
- allvarlighetsgrad av anemi i tidigare graviditet – om man utförde intrauterin transfusion, neonatalt blodbyte eller endast ljusbehandling.
- om man tidigare förlorat barn intrauterint eller neonatalt på grund av svår hemolytisk sjukdom.

En tidigare svår immunisering med påverkat foster ökar risken för en allvarlig immunisering vid nästa graviditet. Anemi hos fostret kan

då uppkomma redan vid lägre antikroppstiter och tidigt i graviditeten. Dessa fall bör remitteras tidigt i aktuell graviditet till regionsjukhus/universitetssjukhus för optimal graviditetsplanering, skärpt övervakning av fostret och ställningstagande till behandling. Remittera helst före graviditetsvecka 16, oavsett antikroppstiter. Allvarlig immunisering tidigt i aktuell graviditet utgör en särskild utmaning med bland annat ökad risk för intrauterin fosterdöd (IUFD), utveckling av hydrops fetalis, ökad komplikationsrisk vid intrauterina transfusioner (IUT) och iatrogen prematuritet. Mycket allvarlig immunisering är idag ovanligt i vårt land. Därför bör dessa graviditeter handläggas på specialiserad regional nivå där tillräcklig erfarenhet och resurser finns för bästa perinatale utfall. Men även för att kunskapen och kompetensen att ta hand om detta tillstånd bibehålls.

Risikfaktorer under aktuell graviditet

Under aktuell graviditet är det viktigt att differentiera vilken typ av antikropp som är identifierad och om det endast finns en typ eller en kombination av flera olika antikroppar.

- Antikroppar av typ anti D, -K och -c medför risk för svår hemolytisk sjukdom. Dessa kan ge upphov till HDFN redan vid låga antikroppstitrar eller mycket tidigt i graviditeten.
- Anti-K kan dessutom ge upphov till en särskilt svår anemi med uttalad hämning av hematopoesen och orsaka pancytopeni. Kell-immunisering kan orsaka hydrops fetalis och intrauterin död/missfall redan tidigt i graviditeten, redan vid 16-17 graviditetsveckor.
- Kombination av antikroppar kräver särskild observans. Till exempel närvaro av anti-E i kombination med anti-c kan potentiella graden av fetal anemi vid lägre titer av anti-c än om kvinnan endast bildat anti-c (se Tabell 2).

Tabell 1. Erythrocytantikroppar och riktlinjer för provintervall.

Antikropp med hög aktivitet (risk för svår HDFN)	Antikropp med möjlig hög aktivitet	Antikropp med låg aktivitet (möjlig utveckling av mild HDN)
Analys var 2-4:e vecka fr.o.m. g.v. 20 om titer <32. Titer ≥32 tas prov varannan vecka * Se flödesschema	Analys var 4:e vecka fr.o.m. g.v. 20 om titer ≤32. Titer >32 tas prov varannan vecka. Se flödesschema	Analys var 8:e vecka om titer ≤32. Titer >32 tas prov var 4:e vecka eller individuell bedömning beroende på anamnes
anti-D anti-K anti-c *Om tidigare allvarlig immunisering eller signifikant titerstegring, d.v.s. >2 spädningssteg, tas prov var annan vecka. Då kan även MCA-PSV vara aktuellt från graviditetsvecka 18.	anti-C anti-e anti-E anti-k anti-Fya anti-U	anti-Cw anti-f anti-Jka anti-Jkb anti-M anti-S anti-s anti-Fyb anti-G anti-Lua anti-Lub anti-Kpa anti-Kpb anti-Yta anti-Coa anti-Cob anti-Ge2,3
<p>Övriga antikroppar som inte finns representerade i denna tabell tillhör vanligen de med låg risk för mild HDN och kan följas som antikropp med låg aktivitet. Reservation för att kvinnor av annan etnicitet kan ha ovanliga antikroppar som bör kontrolleras. För komplett tabell över antikroppar se Kapitel 3.</p> <p>Anti-p (kallas även anti-PP1Pk eller anti-Tja): kan vara associerat med upprepade tidiga missfall från ungefär graviditetsvecka 10-16. Anti-p förekommer som naturlig antikropp hos de individer som saknar PP1Pk antigen (i Sverige finns individer med denna genotyp fram för allt i Norrland). Hos dessa kan man behöva ta ställning till behandling redan från graviditetsvecka 5-6 vid konstaterad graviditet.</p>		

Bestämning av fetal geno-/fenotyp för att prediktera vilket foster som har risk för HDFN

Efter detektering av maternella erythrocytantikroppar är nästa steg att prediktera fostrets blodgrupp, i första hand direkt med blodprov från modern och i andra hand indirekt via blodgruppsbestämning av barnafadern.

1. Blodprov från modern:

- Vid RhD, K och c-immunisering tas blodprov från modern för icke-invasiv bestämning av fetal genotyp, se Kapitel 4. Kontakta Transfusionsmedicin för provtagningsanvisning.
- Om fostret är negativt för RhD, K, c men modern har hög titer anti-D/K/c (≥ 32 och tidigare graviditet med HDFN) rekommenderas upprepat prov för confirmation i graviditetsvecka 20 (rekommendationen anges även i svaret från Transfusionsmedicin).
- Vid äggdonation förblir donatorns zygocitet för samtliga blodgruppsantigen okänd, men icke invasiv genotypning av RhD, K och c kan göras enligt ovan.

2. Indirekt analys av fetal fenotyp via blodgruppsbestämning av barnafadern

- Bestämning av barnafaderns blodgrupp kan göras på alla antikroppar som har klinisk signifikans.
- Om barnafadern är negativ för antigen kommer även fostret att vara negativt för detta antigen, förutsatt att korrekt barnafader har provtagits. Foster som är negativt för antigen löper ingen risk för HDFN och kan avskrivas.
- Vid spermiedonation förblir donatorns zygocitet för samtliga blodgruppsantigen okänd, men icke invasiv genotypning av RhD, K och c kan göras enligt punkt 1 ovan.

Amniocentes för bestämning av fetal genotyp
Amniocentes för bestämning av fostret blodgruppsgenotyp rekommenderas inte idag då det föreligger risk för missfall och för en boostereffekt på antikropsproduktion hos modern genom provokation av fetomaternell blödning. Om stark indikation finns för CVB eller AC av annan anledning kan samtidigt prov tas för fetal blodgruppsgenotyp.

Bedömning av anemins allvarlighetsgrad

Antikroppstitrar i maternellt blod

Anemins allvarlighetsgrad kan man grovt bedöma utifrån maternell titer av erythrocytantikroppar, mätt med indirekt antiglobulin test (IAT). Antikroppstitrer följs regelbundet enligt basprogram, se schema och tabell i slutet av kapitlet. En hög titer redan från och med graviditetsvecka 16-18 eller en signifikant titerstegring, det vill säga ≥ 2 spädningssteg, anses öka risken för en allvarlig HDFN.

Kritisk antikroppstitrer

Kritisk antikroppstitrer anses vara den nivå som är associerad med risk för fetal anemi. Vilken den kritiska nivån av antikroppstitrer är beror på mätmetod och kan variera mellan olika laboratorier och bör tolkas med försiktighet. Det beror även på typ av detekterad antikropp (se Kapitel 4). Därför är en god kontakt mellan transfusionsmedicin och obstetriker en förutsättning för rätt tolkning av resultaten. Kritisk nivå av anti-K är påtagligt lägre då de supprimerar hematopoes och inte bara har destruktiv effekt på fetala erythrocyter. Skärpt övervakning med MCA PSV bör inledas redan vid anti-K titer > 8 . Korrelation mellan antikroppstitrer och allvarlighetsgrad av fetal/neonatal anemi är dålig, särskilt hos Kell-immuniserade kvinnor med upprepade graviditeter. Hos kvinna med upprepat immunisering rekommenderas en noggrann övervakning av fostret oberoende av titernivå.

FAKTARUTA 1**Övervakning erythrocyttimmunisering utifrån antikroppstiter***

- Titer 1-8: Saknar betydelse för fostret, men indikation för fortsatt provtagning.
- Titer 16-32: Tycks inte påverka fostret så att blodbyte behövs efter förlossningen, men hyperbilirubinemi förekommer med behov av ljusbehandling efter förlossningen.
- Titer ≥ 64 : Skärpt övervakning. Indikation för övervakning med flödes hastighet MCA Doppler. Neonatalt blodbyte kan bli aktuellt.
- Titer ≥ 128 : Indikation för övervakning med flödes hastighet MCA Doppler. Intrauterin blodtransfusion/neonatalt blodbyte kan bli aktuellt.
- Titer > 1000 : Högriskpatient.

*En tidigare svår immunisering med påverkat foster ökar risken för en allvarlig immunisering vid nästa graviditet. Anemi hos fostret kan då uppkomma tidigt i graviditeten och vid lägre antikroppstiter än vad som angivits ovan. Titer av anti-K korrelerar dåligt till graden av fetal anemi som kan uppstå redan vid titer > 8 . Vilken den kritiska nivån av antikroppstiter är beror på mätmetod och kan variera mellan olika lab. Angivna titernivåer enligt ovan bör konfirmeras genom kontakt med det laboratorium som utfört titreringen.

Kvantifiering av anti-D

Vid RhD-immunisering är det vid titrar ≥ 64 ofta värdefullt att komplettera titerbestämning med mätning av IgG anti-D (anges i IU/mL eller $\mu\text{g/mL}$) i maternellt blod och som oftast visar tidigare ökning än titerbestämning.

Kvantifiering < 4 IU/mL (0,8 $\mu\text{g/mL}$)

Finns inga svåra fall av hemolytisk sjukdom rapporterat.

4-7 IU/mL (0,8-1,4 $\mu\text{g/mL}$)

Är en "gråzon", sällan behov av blodbyte postpartum, men ett varningstecken på att immuniseringen kan aggraveras under kvarstående tid av graviditeten.

Kvantifiering > 7 IU/mL (1,4 $\mu\text{g/mL}$)

Föreligger en klar risk för hemolytisk sjukdom hos fostret som kan kräva blodbyte postpartum.

Kvantifiering > 15 IU/mL (3,0 $\mu\text{g/mL}$)

Högriskgrupp för hemolytisk sjukdom hos fostret.

Cordocentes

Cordocentes innebär navelsträngspunktion med efterföljande analys av fetalt blodprov. Det är ett invasivt ingrepp, med viss men liten risk för fosterdöd (1-2 procent). Cordocentes kan användas när provtagning med titrar, kvantitativt anti-D och MCA-flöden talar för risk för fetal anemi. Cordocentes utförs i princip alltid med samtidig möjlighet till intrauterin transfusion.

Sedan nationella riktlinjer för intrauterin behandling bestämts, där Centrum för Fostermedicin (CFM) Karolinska Universitetssjukhuset har landets enda riksspecialitet, utförs cordocentes numer endast på några få universitetssjukhus i Sverige, då på annan indikation än fetal anemi.

Fosterövervakning

Kombinationen med titerbestämningar, kvantifiering av anti-D vid RhD-immunisering, ultraljud med inkompressionsbedömning samt mätande av MCA PSV (se nedan) kan med stor säkerhet prediktera foster med risk för allvarlig HDFN.

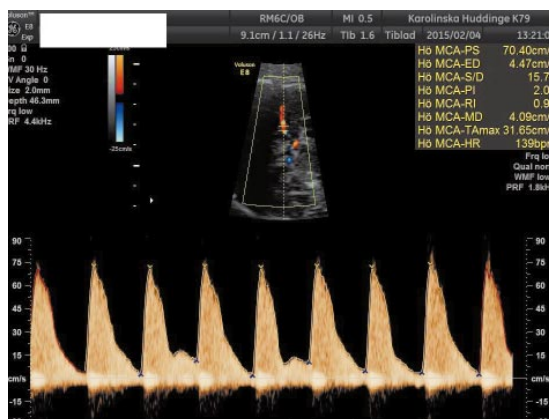
Ultraljudsundersökning med Dopplerflöde i MCA

Om obstetrisk anamnes, titrar och ev. anti-D-koncentration indikerar risk för allvarlig anemi utförs blodflödesmätningar med Doppler i a. cerebri media från tidigast ungefär v. 18 med 1-2 veckors intervall. Mari et al. rapporterade år 2000 att peak systolic velocity in middle cerebral artery (MCA PSV) är ökad hos anemiska foster (1). Anemiska foster har hyperdynamisk cirkulation som är resultat av en kombination av minskad blodviskositet och en ökad hjärtminutvolym. MCA PSV är idag gold standard för bedömning av fetal anemi.

Figur 1 a och b. Mätning av MCA PSV



a: I första hand mäts flödeshastigheten i den artär som ligger närmast givaren. Det går dock lika bra att mäta i den artär som ligger längst från givaren, om det innebär en bättre insonationsvinkel.



b: Dopplerkurva med förhöjd MCA PSV vid fetal anemi.

FAKTARUTA 2 Mätning av MCA PSV

- Mätningen är känslig, beroende av utövaren och ska göras enligt strikta regler
- I en transversell projektion av huvudet, just under BPD-nivå, visualiseras Willis cirkel och MCA med färg-Doppler.
- Vinkeln mellan ultraljudsstråle och flödesriktning måste hållas nära 0 grader och vinkelkorrigering ska helst inte behöva göras. Insonationsvinkel > 20 grader innebär felaktiga värden och bör inte användas.
- Kvinnan bör hålla andan och mätning görs när fostret är i vila.
- Mätningen ska göras i den proximala delen av MCA just efter avgång från Arteria carotis interna. Mätning av PSV mer distalt innebär större risk för falskt låga värden. Se Figur 1.
- 2-3 mätningar bör göras under några minuter och man registrerar den högst uppmätta hastigheten.

Det är även visat att MCA PSV beräknat som multiple of the median (MoM) predikterar för detektion av måttlig till svår fetal anemi (1). Värdet måste korreleras till gestationsvecka och en cut-off på 1,5 MoM bekräftar MCA-PSVs höga prediktiva värde (Figur 3). Moderat och svår fetal anemi mätt med MCA-PSV innebär hög sannolikhet för behov av intrauterin och neonatal behandling. Sensitiviteten för MCA-PSV är i princip 100 procent (om erfaren undersökare) och falskt förhöjt värde är ca 12 procent. MCA-PSV detekterar mild anemi betydligt sämre, framförallt efter vecka 35, då risk för falskt positivt värde ökar betydligt. Om MCA-PSV är <1,5 MoM är risken för allvarlig anemi liten men uppföljning av fostrets tillstånd bör planeras.

Fetalt hemoglobin stiger normalt med gestationslängden, från ca 110 g/l gestationsvecka 20 till ca 140 g/L gestationsvecka 40. Vid utvärdering av MCA PSV som mått på fetal anemi definieras grad av anemi enligt Tabell 1 och Figur 2 nedan.

Andra sekundära ultraljudstecken till fosteranemi är polyhydramnios, vidgad navellen, lever- och mjältförstoring, hjärtförstoring samt hydrop placenta. Dessa parametrar är betydligt mindre känsliga än MCA PSV. Fetal hydrops (ascites, subkutant ödem, pleuravätska, perikardvätska) är ett mycket sent tecken på fetal anemi och man bör upptäcka och behandla en allvarlig anemi innan hydrops utvecklas, då hydrops är korrelerat med ökad risk för perinatal mortalitet och morbiditet (2).

Antepartal övervakning

Kombinationen med titerbestämningar, kvantifiering av anti-D vid RhD-immunisering, ultraljud med inkompensationsbedömning samt mätande av MCA PSV kan med stor

säkerhet prediktera foster med allvarlig HDFN. Men efter gestationsvecka 35 sjunker det prediktiva värdet av MCA PSV varför tillägg av CTG rekommenderas.

Trots att det inte finns några väl designade studier angående antepartal fosterövervakning för immuniserade riskgraviditeter, rekommenderar de flesta centra CTG-kontroller efter vecka 35 samt fosterövervakning med biofysisk profil. Cochrane review angående antenatal övervakning av riskgraviditeter påvisar ingen skillnad i utfall med eller utan CTG kontroller, fränsett om man använde datoriserad CTG tolkning (3). Fostertakykardi eller sinusoidalt mönster ses sällan vid fetal kronisk anemi. Annan typ av avvikande eller patologiskt CTG är mer vanligt. Normalt CTG behöver inte nödvändigtvis utesluta fetal anemi. Modern bör instrueras i att notera fosterrörelser. Minskade fosterrörelser kan vara ett tecken på fetal anemi och hypoxi. Minskade fosterrörelser bör om möjligt försöka objektiviseras med ultraljud och man bör överväga att förlösa kvinnan i denna situation.

Tabell 1. Definition av fetal anemi som Multiple of the Median (MoM) för fetalt hemoglobin.

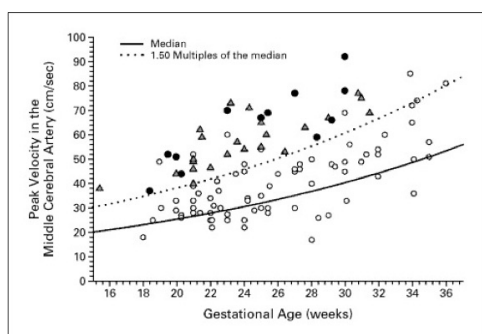
	Normalt	Lätt anemi	Måttlig anemi	Svår anemi
MoM för hemoglobin	1.16-0.85	0.65-0.84	0.55-0.64	<0.55

Figur 2. Referensvärden för koncentrationen av fetalt hemoglobin korrelerat till gestationsvecka (ur Mari et al. NEJM, 2000).

Weeks of Gestation	Multiples of the Median				
	1.16	1.00 (Median)	0.84	0.65	0.55
	grams per deciliter				
18	12.3	10.6	8.9	6.9	5.8
20	12.9	11.1	9.3	7.2	6.1
22	13.4	11.6	9.7	7.5	6.4
24	13.9	12.0	10.1	7.8	6.6
26	14.3	12.3	10.3	8.0	6.8
28	14.6	12.6	10.6	8.2	6.9
30	14.8	12.8	10.8	8.3	7.1
32	15.2	13.1	10.9	8.5	7.2
34	15.4	13.3	11.2	8.6	7.3
36	15.6	13.5	11.3	8.7	7.4
38	15.8	13.6	11.4	8.9	7.5
40	16.0	13.8	11.6	9.0	7.6

Det är av värde att försöka få graviditeten till fulla 37 gestationsveckor ($\geq 37+0$). Prematuritet vid immunisering innebär sämre förmåga att hantera den neonatala hemolysen utöver de övriga belastningar en prematuritet innebär. Efter gestationsvecka 35+0 fram till partus rekommenderas att övervakning sker med CTG och ultraljud (MCA, bioprofil) minst 2 ggr/vecka i den graviditet där titrar och/eller MCA-flöde indikerar anemi eller då IUT-behandling givits tidigare i graviditeten. Se Faktaruta 3.

Figur 3. MCA PSV och risk för fetal anemi (Mari et al. NEJM 2000).



From New England Journal of Medicine. Mari G, Deter RL, Carpenter RL, et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. 2000 Jan 6;342(1):9-14. Copyright © Massachusetts Medical Society. Reprinted with permission from Massachusetts Medical Society.

MCA PSV hos 111 foster med risk för fetal anemi p.g.a. maternell erythrocyttimmunisering. Vit cirkel indikerar foster utan anemi eller mild anemi (>0.65 MoM för fetalt hemoglobin). Vit triangel indikerar foster med måttlig till svår anemi (<0.65 MoM för fetalt hemoglobin). Svart cirkel indikerar foster med hydrops. Heldragen linje indikerar median MCV PSV och streckad linje 1.5 MoM.

FAKTARUTA 3

Rekommenderad övervakning vid erythrocyttimmunisering som indikerar anemi eller då IUT utförts. Se även Appendix 2, Övervakning vid erythrocyttimmunisering.

T.o.m gestationsvecka 35+0:

- Antikroppstiter.
- Kvantifiering vid förekomst av anti-D.
- Ultraljud MCA PSV + biofysisk profil enligt flödesschema.

Fr.o.m. gestationsvecka 35+0:

- Antikroppstiter.
- Kvantifiering vid förekomst av anti-D.
- Ultraljud MCA PSV + biofysisk profil (inklusive fosterrörelser) enligt flödesschema 2 ggr/vecka.
- CTG 2 ggr/vecka.

Ultraljud bör utföras av läkare med kompetens inom fostermedicin, då bedömning av fosterfysiologi är försvårad vid fetal anemi. Lämplig tidpunkt för förlossning bör ske utifrån en samlad bedömning i samråd mellan obstetriker, neonatolog och transfusionsmedicin. Övervakning mellan gestationsvecka 35-38 kan vara svårvärderad. Om kontroller är bra (CTG, biofysisk profil, fosterrörelser) men MCA PSV $> 1,7$, upprepas undersökningen efter 24 timmar. Om fortsatt $> 1,7$ bör kvinnan förlösas. Annars fortsatt tät övervakning.

FAKTARUTA 4
DRG-koder som är aktuella
vid erythrocyttimmunisering

- O36.0 Vård av blivande moder för Rh immunisering (avser anti-D, anti-C, anti-c, anti-E, anti-e).
- O36.1 Vård av blivande moder för annan immunisering (avser alla andra erythrocytantikroppar).
- O36.2 Vård av blivande moder för hydrops fetalis (om orsakad av immunisering bör det kombineras med någon av koderna ovan).
- Z 36.5 Prenatal undersökning avseende immunisering.
- DR 026 Rh-profylax.

Referenser

1. Nicolaides KH, Fontanarosa M, Gabbe SG, Rodeck CH. Failure of ultrasonographic parameters to predict the severity of fetal anemia in rhesus isoimmunization. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;158-920.
2. Mari G, Deter RL, Carpenter RL, et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. *N Engl J Med.* 2000 Jan 6;342(1):9-14.
3. van Kamp IL, Klumper FJ, Meerman RH, et al. Treatment of fetal anemia due to red-cell alloimmunization with intrauterine transfusions in the Netherlands, 1988-1999. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004 Aug;83(8):731-7.
4. Grivell RM, Alfirevic Z, Gyte GM, Devane D. Antenatal cardiotocography for fetal assessment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012.
5. Moise KJ Jr, Argoti PS. Management and Prevention of Red Cell Alloimmunization in Pregnancy: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2012 Nov;120(5):1132-9.
6. ISUOG practice guidelines: use of Doppler ultrasonography in Obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(2):233-239.
7. RCOG Green-Top Guideline No 65 May 2014: The Management of Women with Red Cell Antibodies during Pregnancy. www.rcog.org.uk.
8. Moise KJ: Overview of Rhesus (Rh) alloimmunization in Pregnancy; UpToDate. www.uptodate.com, 2014.

8. Behandling under graviditeten

Prenatal behandling vid allvarlig erythrocytimmunisering syftar till att behandla fetal anemi med målet att kunna förlösa barnet levande utan risker för allvarlig morbiditet eller mortalitet på grund av prematuritet.

När bedömningen av obstetrisk anamnes, antikropps specificitet samt antikroppstiter/-koncentration inger misstanke om fetal anemi ska ultraljudsundersökning med Doppler göras med avseende på flödes hastigheten i arteria cerebri media. Denna metod är idag gold standard för att bedöma fetal anemi (1). Metoden är riskfri och har helt ersatt cordocentes för provtagning för fetalt Hb. Cordocentes för enbart provtagning utan beredskap att samtidigt utföra fetal blodtransfusion ska inte göras. När den maximala flödes hastigheten i MCA (middle cerebral artery) är lika med eller överstiger 1,5 MoM föreligger risk för fetal anemi. Om graviditetslängden är kortare än 35+0 ska kontakt tas med nationellt centrum för intrauterin terapi snarast möjligt för planering och transport av patienten – se Faktaruta. Om graviditetslängden är längre än 35+0 och ingen intrauterin behandling tidigare givits under graviditeten övervägs förlösning. Patienten ska då följas med MCA PSV minst två gånger per vecka och förlösas när MCA PSV $\geq 1,7$ MoM (1,2).

Hydrops fetalis är ett mycket sent tecken på fetal anemi. Det är av största vikt att undvika uppkomst av hydrops då det är korrelerat både med ökad risk för neurologisk skada samt för ökade komplikationsrisker vid intrauterina blodtransfusioner (IUT).

I Sverige finns idag en etnisk mångfald vilket medför att allvarlig immunisering med

ovanliga erythrocytantikroppar inträffar oftare. I dessa fall eller då kvinnan har multipla erythrocytantikroppar och då en misstanke om att risk för fetal anemi längre fram i graviditeten finns, bör kontakt med transfusionsmedicin (och gärna Transfusionsmedicin Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge om IUT kan bli aktuellt) tas på ett tidigt stadium då det kan vara tidsödande och komplicerat att hitta lämpliga blodgivare. Ofta måste internationella centra kontaktas för att finna kompatibelt blod. Detta gäller både för att få fram lämpligt blod för intrauterina transfusioner och för blodtransfusioner och utbytestransfusioner till det nyfödda barnet. Om modern löper risk för behov av blodtransfusion, se Kapitel 9.

Intrauterina blodtransfusioner

Behandling med intrauterina blodtransfusioner till fostret är idag den mest framgångsrika och effektiva behandlingsmetoden för fetal anemi. Det är därutöver den enda metoden som kan få hydrops fetalis att gå i total regress. En enorm utveckling av ultraljudstekniken samt kunskap om fosterfysiologi har över tid lett till minskade risker med behandlingen. Den perinatale överlevnaden vid IUT är idag över 90 procent (3,4). Komplikationsrisken per transfusion rapporteras vara 3-7 procent, varav 1.5-2.5 procent med fatal utgång.

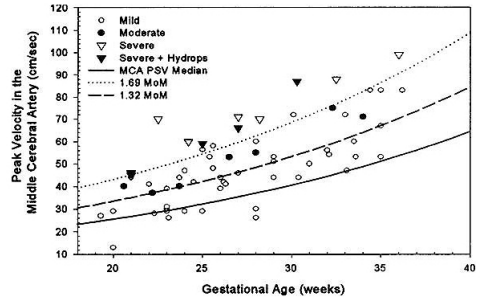
Blodtransfusionerna utförs ultraljudslett i navelvenen intrahepatiskt eller i placentainsertionen. I vissa fall deponeras blodet intraperitonealt. Paralyticum och smärtlindring ges till fostret, men ingen sedering eller smärtlindring av modern behövs vanligtvis. Ingreppet

kan därför utföras som ett öppenvårdsbesök och kvinnan kan gå hem samma dag. Inför IUT ska eventuell trombosprofylax utsättas dagen före ingreppet och återinsättas dagen efter. Vid behov av IUT behövs oftast transfusioner varannan till var tredje vecka fram till graviditetsvecka 35+0, med målet att hålla graviditeten till fullgången tid ($\geq 37+0$). När behandling med intrauterina transfusioner har påbörjats görs fortsatta antikroppsanalyser och titerbestämningar vid Transfusionsmedicin Karolinska Universitetssjukhuset och prover behöver inte längre tas på hemorten. Planering av nästkommande IUT och rekommendationer för övervakning vid remitterande instans sker via Centrum för Fostermedicin före hemgång. Kopior på journalanteckningar skickas med patienten vid hemgång och inremitterande läkare kontaktas.

Vid den första cordocentesen tas fetalt blodprov för bl. a. Hb, MCV, TPK, blodgruppering och DAT. Blodgruppering utförs om möjligt vid detta första tillfälle, då det inte är möjligt att göra det efter transfusion, då fostrets erythrocyter ersätts av transfunderade erythrocyter. En serologisk blodgruppering av barnet efter blodtransfusion kan utföras först efter ca 3 månader.

Efter att IUT inletts är det av begränsat värde att följa patienten med antikroppstitrar eller koncentrationer. Flödeshastigheten i MCA kan användas för att förutsäga måttlig till allvarlig fetal anemi efter en IUT och gränsvärdet är då 1,7 MoM istället för 1,5 MoM (5). Efter tre transfusioner har de fetala erythrocyterna ersatts av adulta givarerythrocyter och det är oklart vilka gränsvärden för MCA PSV som gäller. Behovet av ny IUT beräknas då istället utifrån att Hb hos fostret sjunker med 2-3 g/L per dag (givarerythrocyter). Patienterna bör följas enligt rekommendationer från Centrum för Fostermedicin, Karolinska, oftast med ultraljudsundersökning inklusive Doppler MCA PSV en gång per vecka. Efter avslutade transfusioner bör ultraljudsundersökning inklusive MCA PSV samt CTG utföras åtminstone två gånger per vecka fram till förlösning.

Figur 1. Multiple of the Median (MoM) av MCA PSV efter första IUT för detektion av eventuell grad av fetal anemi för behov av ytterligare IUT (Detti et al., 2001; Am J Obstet Gynecol).



From American journal of Obstetrics and Gynecology. Detti L, Oz U, Guney I et al. Doppler ultrasound velocimetry for timing the second intrauterine transfusion in fetuses with anemia from red cell alloimmunization. 2001 Nov 185;(5):1048-51. Copyright © Elsevier. Reprinted with permission from Elsevier.

Långtidsprognos efter IUT

Långtidsuppföljning av barn som utsatts för allvarlig hemolytisk sjukdom under fosterlivet och där IUT krävts har visat att över 95 procent av barnen har en normal neurologisk utveckling. Risken för cerebral pares och allvarlig neurologisk skada är dock ökad (12 procent) om hydrops fetalis uppstått under graviditeten (6). Orsaken till det är okänd, men beror sannolikt delvis på uttalad fetal hypoxi vid svår anemi. Huruvida det barn som utsatts för svår fetal anemi har en ökad risk för framtida hjärtsjukdom är okänt, då det hittills inte studerats.

Intravenös immunoglobulinbehandling

Publicerade fallserier har indikerat att behandling med högdos immunoglobuliner intravenöst (IVIG) till den gravida kvinnan kan fördröja utvecklingen av fetal anemi och behovet av intrauterina transfusioner vid allvarlig immunisering. Det finns dock inga randomiserade studier som har undersökt där effekten av IVIG vid erythrocytimmunisering undersökts (7). IVIG har eventuellt en plats i behandlingen vid tidig svår immunisering före 20 graviditetsveckor för att fördröja behovet

av IUT. Denna behandling ska i så fall initieras vid universitetssjukhus med erfarenhet av att handlägga tidiga svåra immuniseringar och kontakt med Centrum för Fostermedicin Karolinska bör tas. Allergiska reaktioner förekommer i samband med IVIG behandling. Trombosprofylax till modern ska övervägas i samband med IVIG administration.

Plasmaferes

Plasmaferes har använts för behandling av HDFN. Men allteftersom effekten och överlevnaden vid IUT ökat, så används plasmaferes endast i enstaka fall. Syftet med plasmaferes är att minska halten av hemolyserande antikroppar i maternell plasma. Behandlingen behöver upprepas flera gånger per vecka. Effekten är snabbt övergående och reboundeffekt har setts. Det finns inga randomiserade studier där effekten utvärderats, endast ett fåtal fallserier. I vissa fall har plasmaferes då kombinerats med IVIG. Plasmaferes är en besvärlig och inte riskfri behandling för kvinnan. Upprepade plasmafereser kräver substitution med givarplasma med risk för transfusionsreaktioner, allergiska reaktioner, och smitta. Vid enstaka plasmafereser kan istället för givarplasma albumin användas. Om plasmaferes övervägs så ska dessa fall handläggas i samråd med Centrum för Fostermedicin, Karolinska.

Uppföljning

De barn som behandlats för allvarlig anemi under fosterlivet bör följas regelbundet upp i skolåldern enligt standardiserat program, se Kapitel 10. Särskilt viktigt är uppföljning om hydrops fetalis förelegat då det är korrelerat till ökad risk för neurologisk skada.

FAKTARUTA

Kontakt rikssjukvård intrauterin terapi:

Centrum för Fostermedicin, Karolinska universitetssjukhuset Huddinge
För att remittera patient i behov av intrauterin blodtransfusion ring:
08-58581620 mellan kl 8-21 alla dagar i veckan.

Kontaktuppgifter och patientinformation finns också på www.gravimm.se

Referenser:

1. Mari G, Deter RL, Carpenter RL, et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. *N Engl J Med.* 2000 Jan 6;342(1):9-14.
2. Moise KJ, Argoti PS. Management and Prevention of Red Cell Alloimmunization in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2012 Nov;120(5):1132-9.
3. Tiblad E, Kublickas M, Ajne G et al. Procedure-related complications and perinatal outcome after intrauterine transfusions in red cell alloimmunization in Stockholm. *Fetal Diagn Ther.* 2011;30(4):266-73.
4. Lindenburg IT, van Klink JM, Smits-Wintjens VE, et al. Long-term neurodevelopmental and cardiovascular outcome after intrauterine transfusions for fetal anemia: a review. *Prenat Diagn.* 2013 Sep;33(9):815-22.
5. Scheier M, Hernandez-Andrade E, Fonseca EB, et al. Prediction of severe fetal anemia in red blood cell alloimmunization after previous intrauterine transfusions. *Am J Obstet Gynecol.* 2006 Dec;195(6):1550-6.
6. Lindenburg IT, Smits-Wintjens VE, van Klink JM, et al. Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine transfusion for hemolytic disease of the fetus/newborn: the LOTUS study. *Am J Obstet Gynecol.* 2012 Feb;206(2):141.
7. Wong KS, Connan K, Rowlands S, et al. Antenatal immunoglobulin for fetal red blood cell alloimmunization. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 May 31;5:CD008267.

9. Förlossning

Generellt bör erythrocytimmuniserade kvinnor inte gå längre än till graviditetsvecka 40+0. Vid anti-D, anti-K och anti-c samt annan allvarlig immunisering övervägs induktion graviditetsvecka 37-38 om förlossningsindikation inte förelegat tidigare. Prematuritet ska om möjligt undvikas då det innebär en ökad risk för sjuklighet. Dessutom är den nyföddes förmåga att konjugera bilirubin sämre även vid mild prematuritet, vilket betyder att risken för behandlingskrävande neonatal hyperbilirubinemi ökar vid födsel före graviditetsvecka 37-38. Det gäller även när intrauterina transfusioner givits under graviditeten. Vid mild immunisering och stabil låg titer (se tabell Kapitel 7) kan spontan värkstart inväntas t.o.m. vecka 41+.

Vändningsförsök är inte kontraindicerat, då fördelen med vaginal förlossning överväger risken för fetomaternal transfusion i samband med vändningen.

Förlossningen ska planeras i samråd mellan obstetriker, neonatolog och transfusionsmedicinare. Vid immunisering med måttlig till hög risk för HDFN ska förlossning ske på universitetssjukhus/regionsjukhus där kunskap och erfarenhet av att ta hand om nyfödda med hemolytisk sjukdom finns. Vid mild immunisering med låg risk för HDFN kan efter bedömning förlossning ske på hemortssjukhus. Uppföljning av barnet bör ske enligt rekommendation i Kapitel 10.

Erythrocytimmunisering med eller utan misstanke om fetal anemi utgör i sig ingen indikation för kejsarsnitt, undantaget uttalad anemi eller då hydrops fetalis föreligger. Om inga sedvanliga obstetriska indikationer för

kejsarsnitt finns är rekommendationen vaginal förlossning med induktion vid behov. Ett foster med anemi är mer känsligt för intrapartal hypoxi och kontinuerlig fosterövervakning är indicerat.

I samband med födelsen ska följande prover i navelsträngsblod tas:

Blodgruppering, DAT, EVF, Hb, totalt bilirubin (konjungerat och okonjungerat), retikulocyter.

Om IUT utförts tas navelsträngsprover i samband med partus:

DAT, blodstatus, totalt bilirubin (konjungerat och okonjungerat), albumin, retikulocyter.

Inför förlossning bör man även tänka på om risk finns för att kvinnan kan behöva blodtransfusion i samband med förlossningen. Till exempel om kvinnan har haft svårbehandlad anemi under graviditeten eller om ökad risk för större postpartumblödning finns (exv tidigare stor postpartumblödning, flerbörd, koagulationsrubbning, misstanke om placenta-komplikationer). I dessa fall ska kontakt med transfusionsmedicin tas i god tid inför förlossning för planering. I de fall där kvinnan har erythrocytantikroppar som är vanliga i vår befolkning, (t.ex. anti-D, anti-K) är det vanligtvis inget problem att ha kompatibelt blod tillgängligt inom några timmar från beställning. Har kvinnan multipla antikroppar eller ovanliga antikroppar, där det krävs specialblod, så kan det ta längre tid och ibland vara komplicerat att få tag i. Det krävs alltid s.k.

Mottagar-Givar (MG) test hos immuniserade kvinnor. Blodet skall vara leukocytreducerat. Man bör naturligtvis även ha beredskap för om barnet kan behöva blodbyte eller blodtransfusion. Blod till det nyfödda barnet ska vara färskt, leukocytreducerat och ev. bestrålat.

Prekonceptionell rådgivning/inför nästa graviditet

Erythrocytimmunisering är inget skäl till att avråda en kvinna från att skaffa fler barn. Även mycket allvarlig erythrocytimmunisering utgör idag ingen kontraindikation till graviditet. Tillförlitliga icke invasiva övervakningsmetoder finns liksom effektiv behandling med liten risk för perinatal död eller sjuklighet. Den neonatala vården av nyfödda med hemolytisk sjukdom och av prematura barn är framgångsrik och prognosen är god för levande födda barn även vid svår immunisering. Det är viktigt att varje kvinna med erythrocytimmunisering får adekvat information av kunnig läkare och det är av största vikt för utfallet att remittera gravida med allvarlig immunisering tidigt i graviditeten till universitetssjukhus/regionsjukhus.

Återupprepningsrisken vid efterföljande graviditeter beror på om barnafadern är heterozygot (50 procents risk) eller homozygot (100 procents risk) bärare av det aktuella antigenet. Graden av immunisering och risk för hemolytisk sjukdom förvärras ofta per graviditet, men inte i samtliga fall.

FAKTARUTA

Planering inför förlossningen

- Förlossningen ska planeras i samråd mellan obstetrikern, neonatologen och transfusionsmedicinern. Vid immunisering med måttlig till hög risk för HDFN ska förlossning ske på universitetssjukhus/regionsjukhus där kunskap och erfarenhet av att ta hand om nyfödda med hemolytisk sjukdom finns.
- Navelsträngsprover ska tas: Blodgruppering, DAT, EVE, Hb, totalt bilirubin (konjungerat och okonjungerat), retikulyter
- Om IUT utförts tas navelsträngsprover i samband med partus: DAT, blodstatus, totalt bilirubin (konjungerat och okonjungerat), albumin, retikulyter
- Om risk finns för blodtransfusionskrävande postpartumblödning eller om kvinnan har multipla antikroppar eller ovanliga antikroppar, ska kontakt tas i god tid med Blodcentralen för planering.
- Ha beredskap för om barnet kan behöva blodbyte eller blodtransfusion. Blod till det nyfödda barnet ska vara färskt, leukocytreducerat och ev. bestrålat.

10. Neonatal handläggning vid hemolytisk sjukdom

Bakgrund

Hemolytisk sjukdom hos foster och nyfödda (HDFN) orsakad av erythrocytimmunisering kan ge postnatale komplikationer såsom allvarlig hyperbilirubinemi, akut bilirubin encefalopati och i förlängningen kronisk bilirubin encefalopati, även kallat kernikterus. HDFN kan också leda till andra komplikationer såsom både tidig och sen anemi samt leverpåverkan. Postnatal behandling innefattar huvudsakligen intensiv ljusterapi, utbytestransfusion och blodtransfusion. Att förebygga och förhindra utveckling av kernikterus är det primära syftet med den postnatale behandlingen av HDFN, men behandlingsstrategierna syftar också till att minimera risken för andra komplikationer.

Under de senaste årtionden har det skett en avsevärd utveckling av prenatala behandlingsstrategier som har lett till betydande minskning i perinatal mortalitet till följd av HDFN. Innan introduktionen av RhD profylax 1968 och intrauterina transfusioner (IUT) under 1980-talet var den perinatala mortaliteten cirka 50 procent och den postnatale morbiditeten mycket hög (1). Idag är den perinatala mortaliteten vid HDFN mycket låg, i västvärlden och vid högspecialiserade centra överlever mer än 95 procent (2). Vid erythrocytimmunisering under graviditet är dock utvecklingen av HDFN postnalt relativt oförutsägbart och möjligheterna att prediktera vilket barn som kommer att utveckla svår sjukdom är begränsade. Med ökad överlevnad har också fokus för både pre- och postnatal behandling skiftat från att förhindra dödlighet till att tillgodose fram-

tida god hälsa. Likaså har betydelsen av utfallsmått för både kort- och långtidsmorbiditet blivit allt viktigare.

Frekvens

Incidensen i Sverige av behandlingskrävande HDFN till följd av erythrocytimmunisering under graviditet är ofullständigt känd. I SNQ (svenska neonatala kvalitetsregistret) finns under den senaste 6-års perioden, 2009-2014 totalt 358 barn med diagnoskoden Rh-immunisering enligt ICD-10 registrerade, vilket grovt motsvarar en incidens på 0,6/1000 födda. Observera att detta är icke-validerade data och inte omfattar immuniseringar mot andra antigen än Rh. Av dessa behövde 82/358 (23 procent) behandling med utbytestransfusion, varav 29 (8 procent) två eller flera transfusioner. I en retrospektiv genomgång från Stockholm av utfallet efter IUT på indikationen erythrocytimmunisering behövde 97 procent av överlevande barn behandling med fototerapi och 61 procent genomgick en eller flera utbytestransfusioner postnalt (3). Konstaterad Rh-immunisering med samtidigt behov av IUT är således en stark indikator för att barnet efter partus behöver högspecialiserad vård med tillgång till utbytestransfusion och/eller fototerapi.

Patofysiologi och klinisk bild

Grunden för HDFN är passage över placenta av maternella antikroppar (IgG) riktade mot specifika antigen på fostrets erythrocyter, varav RhD är vanligast (se Kapitel 2). Den kliniska bilden av HDFN till följd av erythrocytimmunisering kan variera mycket, allt ifrån en mild

hyperbilirubinemi som inte ens kräver behandling till grav anemi med cirkulatorisk påverkan och i värsta fall död redan under fosterlivet.

Okonjugerat bilirubin är neurotoxiskt och hjärnans vulnerabilitet för bilirubin beror på både gestationsålder och postnatal ålder samt förekomst av andra faktorer som påverkar blod-hjärn-barriärens permeabilitet, såsom sepsis. Merparten av cirkulerande okonjugerat bilirubin, mer än 99 procent, är bundet till albumin. Analys av den fria, obundna fraktionen okonjugerat bilirubin, som sannolikt har stor betydelse för neurotoxiciteten, har visat sig var mycket komplicerat och kliniskt användbara metoder saknas. Praxis är därför att alltjämnt förlita sig på bestämning av totalt bilirubin i serum. Begreppet kernikterus har sitt ursprung i den patologiska beskrivningen av gulfärgade hjärnkärnor men används ofta synonymt med akut och kronisk bilirubinencefalopati.

Tre kliniska faser av bilirubinencefalopati kan urskiljas:

1. Tidig trötthet, uppfödningssproblem och hypotoni
2. Sen irritabilitet, muskulär hypertoni till opistotonus, kramper, feber och högtonat skrik
3. Kronisk athetoid cerebral pares, uppåtriktad blickpares, sensorineural hörselnedsättning, dental dysplasi och mental retardation

De bestående skadorna i fas 3 sammanfattas även i begreppet BIND, Bilirubin Induced Neurologic Dysfunction (4).

Den cirkulatoriska påverkan kan vara akut, i form av grav anemi som försvårar den postnatale omställningen, påverkar syresättningen och kräver snar blodtransfusion. Då det inte handlar om akut blodförlust utan om en mer långdragen anemi bör transfusionen ges som en partiell utbytestransfusion för att inte riskera hjärtsvikt. Upprepade utbytestransfusioner kan krävas i den omedelbara nyföddhetsperioden vid kraftig hemolys.

Dessa barn riskerar också, utöver vad den

hemolytiska effekten orsakar, att senare få en aggravering av anemin sekundärt till bemärksdepression. Denna kan presentera sig kliniskt med trötthet och dålig viktutveckling flera veckor efter avslutad neonatalvård (se nedan).

Hydrops fetalis innebär att fostret inte längre förmår kompensera anemin och därför utvecklar hjärtsvikt med multiorganpåverkan. Vid födelsen är barnet då oftast svårt påverkat med symptom/kliniska fynd i form av blekhet, generella ödem, ascites, hydrothorax samt förstorat hjärta. Lever och mjälte är ofta förstora på grund av extramedullär blodbildning. Barnet uppvisar då också ofta en uttalad andningsstörning som kräver aktiva åtgärder redan på förlossningsrummet, följt av fortsatt full neonatal intensivvård.

Bedömning och diagnostik

I mödravårdsscreeningen ingår blodgruppering och erytrocytantikroppsscreening, vilket innebär att förekomst av immunisering numera oftast är klarlagd redan antenatalt (se Kapitel 4). Antikropps nivåer och fetalt ultraljud under graviditeten kan ge vägledning om immuniseringens svårighetsgrad, men trots det är den kliniska bedömningen och handläggningen av nyfödda med risk för HDFN ibland en mycket svår uppgift.

Den pre- och postnatale diagnostiken kan vara svårtolkad. Antikroppstitrar, kvantifieringsvärden och direkt antiglobulin test, DAT, ger begränsad information om immuniseringens svårighetsgrad då olika antikroppar även inom samma typ kan uppvisa högst olika reaktioner. Positiv DAT vid i övrigt okomplicerad graviditet är exempelvis relativt vanligt förekommande och då inte sällan betingad av en ABO-immunisering eller en reaktion mot ett blodgruppsantigen utan klinisk betydelse. Föreligger förutsättningar för ABO-immunisering, med inkompatibilitet mellan mor och barn, är det utvecklingen av ikterus som är vägledande, annars finns risk att DAT-positiviteten felaktigt tolkas som en sådan immunisering med onödiga åtgärder som följd. Omvänt kan DAT efter upprepade IUT tillfälligt bli

negativ trots säkerställd immunisering, då inte tillräckligt många antikroppsmantlade erythrocyter finns för att detektera positiv DAT efter transfusioner med erythrocyter som är negativa för det antigen antikropparna är riktade emot.

Vid erythrocytimmunisering kan det hemolytiska förloppet skilja sig betydligt från fall till fall trots att såväl titer som kvantifieringsvärdet varit likartat. Allt från obefintlig hemolys trots höga titrar till mycket kraftig hemolys vid måttliga titernivåer kan förekomma. Vidare kan kombinationen av flera immuniseringar förekomma där den adderade effekten är svår att förutsäga. Prenatal behandling med IUT kan dessutom radikalt förändra det postnatala förloppet så att en förväntad tidig utveckling av kraftig ikterus i stället presenterar sig med ett mildt och lättbehandlat förlopp, men där istället sen och transfusionskrävande anemi på grund av benmärgsdepression blir huvudproblemet.

En mycket tidigt påbörjad intensiv fototerapi kan leda till att det blir svårare att bedöma hemolyseringsgraden med hjälp av bilirubinets stegringstakt och även svårare att ta ställning till om tidig utbytestransfusion är nödvändig. Vid utebliven utbytestransfusion riskeras i vissa fall en utdragen hemolytisk reaktion som leder till behov av långvarig ljusbehandling och, i ett senare skede, ökad risk för utveckling av uttalad anemi med behov av upprepade blodtransfusioner.

Var medveten om att:

- DAT påvisar om det finns antikroppar bundna till fetala erythrocyter in vivo och enbart ger ett positivt eller negativt svar.
- DAT ger ingen information om graden av hemolys och predikterar inte bilirubinets stegringstakt.
- Positiv DAT behöver inte alltid föranleda någon åtgärd.
- Ha i åtanke att RhD-profylax given under tredje trimestern kan ge passiv DAT positivitet.
- Efter IUT, då fostrets blodvolym ersatts, kan blodgruppering vara svårbedömd och DAT negativt.

- Efter upprepade IUT kan det kliniska förloppet förändras till att mer handla om långdragen måttlig ikterus med en senare utveckling av transfusionskrävande anemi.

Riskbedömning

Vid känd erythrocytimmunisering under graviditet rekommenderas en kombination av titerbestämningar, kvantifiering av anti-D vid RhD-immunisering, ultraljud med inkompressionsbedömning samt mätning av cerebrala Dopplerflöden för att prediktera risken för foster och nyfödda att utveckla allvarlig hemolytisk sjukdom (se Kapitel 7). Information om graviditetens förlopp och immuniseringens karaktär har stor betydelse för den neonatala bedömningen och understryker vikten av nära perinatalmedicinskt samarbete mellan obstetrikern, neonatologen och transfusionsmedicinaren för att tillgodose optimalt omhändertagande av barn till erythrocytimmuniserade mödrar.

Riskbedömningen postnatalt är svår och bör så långt som möjligt vila på ett välunderbyggt och evidensbaserat beslutsunderlag parat med stor klinisk erfarenhet. Till sin hjälp behöver man då ha en palett av data samt någon typ av grafiskt bedömningsinstrument (bilirubin-kurva). Med hjälp av exempelvis stegrings-takten (kurvans lutning) kan man då visuellt prognostisera hur kraftig ikterus man kan förvänta sig.

Övriga faktorer och fynd som är till hjälp när man bedömer risken för svår HDFN är hemoglobin (Hb) och bilirubinnivå i navelsträngsblod (tidpunkt 0), kliniskt status, samt eventuell förekomst av hydrops respektive hepatomegali. Reticulocyter speglar benmärgsaktiviteten och kan vara av värde hos nyfödda som genomgått IUT. Höga reticulocyt-nivåer innebär att det finns förutsättning för kraftig hemolys tidigt i förloppet. Omvänt indikerar låga reticulocyt-nivåer benmärgsdepression och därmed sannolikt lägre risk för en tidig och svår hemolys. Istället föreligger då en risk för utveckling av ökad hemolys och svår anemi i ett senare skede när den egna erythropoesen kommit igång. Höga nivåer av ferritin

kan spegla en ökad järnbelastning efter upprepade IUT, men har inget annat prognostiskt värde. Andelen konjugerat bilirubin är värdefullt att bestämma tidigt eftersom det kan ändra valet av behandling, se nedan.

Parallellt med inhämtande av obstetrisk riskbedömning och i samråd med erfaren obstetriker/neonatolog/transfusionsmedicinare inom regionen kan följande tabell användas som vägledning när risken för utveckling av svår HDFN hos barnet ska bedömas. (Tabell 1). Tre eller fler parametrar inom samma kategori anger trolig risknivå. Hos barn som föds efter att ha genomgått en eller flera IUT bör tabellen användas med försiktighet. Dessa barn utgör alltid en särskild riskgrupp, dels därför att de har, eller har haft, en signifikant intrauterin anemi och dels därför att de genomgått en fostermedicinsk intervention.

I enlighet med vad som tidigare beskrivits i Kapitel 9 så ska förlossningen vid känd erythrocyttimmunerisering planeras i samråd mellan obstetriker, neonatolog och transfusionsmedicinare. Då antenatal riskbedömning enligt Kapitel 7 indikerar måttlig till hög risk för HDFN ska förlossning ske på universitetssjukhus/regionsjukhus där kunskap och erfarenhet av att ta hand om nyfödda med svårare hemolytisk sjukdom finns. Vid mild immunisering med låg risk för HDFN kan, efter bedömning, förlossning ske på hemortssjukhus.

Rekommenderad provtagning i anslutning till förlossningen finns beskrivet i Kapitel 9 samt Faktaruta 1. Det finns inga tillförlitliga test för att värdera graden av pågående hemolys. Reticulocytantal kan dock användas som en indikation på aktiv hemolys vid värden

>100 x 10⁹/l. Låga värden efter IUT kan tala för nedtryckt egen hematopoies. Efter IUT kan blodstatus kompletteras med analys av andelen hypokroma erythrocyter samt ”reticulocyte hemoglobin content”, retic-Hb, för att värdera graden av benmärgsaktivitet. Konjugerat bilirubin bör ingå i bedömningen för att tidigt identifiera eventuell kolestas och albumin som ett mått på leversyntes.

FAKTARUTA 1 Navelsträngsprover

- Alla med känd immunisering: Blodgruppering samt analys av DAT, EVE, Hb, totalt bilirubin (konjugerat och okonjugerat), reticulocyter.
- Om IUT utförts: Analys av DAT blodstatus, total bilirubin (konjugerat och okonjugerat), albumin, retikulocyter.

Fortsatt provtagning styrs individuellt utifrån klinisk bild. Bilirubinets stegringstakt bör inte räknas utifrån värdet i navelsträngsprov utan räknas utifrån två separata prov tagna från barnet under de första 6-12 levnadstimmarna, förslagsvis med ett intervall mellan proven på maximalt 4 timmar för att inte missa snabb stegringstakt som kräver åtgärd. Efter IUT, vid höga antikroppstitrar och vid specifika immuniseringar, exempelvis Kell, krävs särskild observans avseende utveckling av anemi.

Tabell 1. Riskbedömning av barn till mor med känd erythrocyttimmunerisering.

	Låg risk	Intermediär	Hög risk
Grad och typ av immunisering (se Kap 7)	Titer max 8	Titer 16-32	Titer ≥ 64
Anemi (Hb i navelsträng g/L)	> 140	120-140	< 120
Bilirubin (navelsträng µmol/l)	<30	30-80	>80
Kliniskt status	Välstående	Adaptionsstörning	Tecken till hydrops eller cirkulatorisk påverkan
Stegringstakt bilirubin (µmol/l/timme)	<4	4-8	>8

Behandling

Direkt efter förlösningen är det kliniskt tillstånd, Hb och bilirubinnivåer i navelsträng som i första hand är vägledande för val av behandling. Fortsatt behandling är beroende av kliniskt förlopp och styrs framför allt av bilirubinets stegringstakt och anemiutveckling. Den tidigare beskrivna riskbedömningen kan användas som vägledning i valet av initial behandlingsstrategi, Figur 1.

Fortsättningsvis beskrivs specifik behandling avseende hyperbilirubinemi, anemi, trombocytopeni och leverpåverkan.

Hyperbilirubinemi

Behandling av hyperbilirubinemi vid immunisering syftar till att undvika neurotoxiska effekter på hjärnan av icke-konjugerat bilirubin. Följande behandlingsalternativ finns: ljus-

behandling (fototerapi), intravenöst gammaglobulin, utbytestransfusion och farmakologisk behandling.

Ljusbehandling

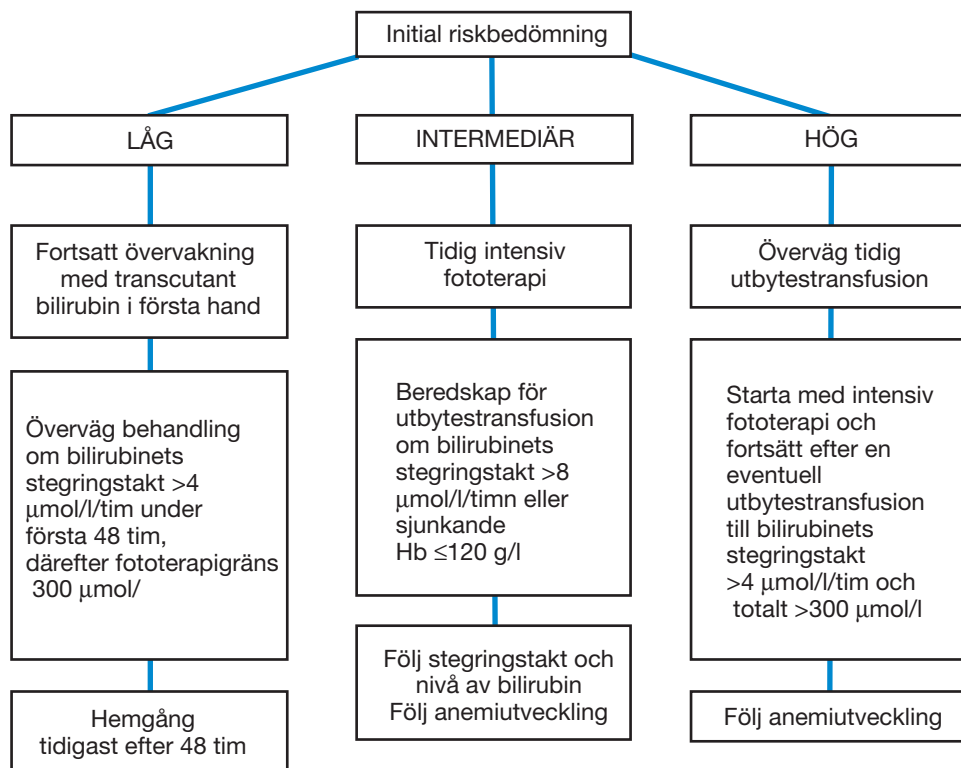
Intensiv ljusbehandling av nyfödda barn med risk för HDN rekommenderas från start i riktlinjerna från American Academy of Pediatrics (5). Vid användande av denna strategi kan behovet av utbytestransfusioner reduceras (6), risken för sen anemi bör dock beaktas.

Indikation för ljusbehandling utgår ifrån;

- riskbedömning (Tabell 1 och Figur 1)
- bilirubinets stegringstakt (Figur 2)
- bilirubinets totalnivå (Tabell 2)

Under de första 48 timmarna bör alltid bilirubinets stegringstakt vara vägledande framför totalnivån, men vid svår immunisering kan stegringstakten behöva beaktas även sena-

Figur 1. Behandlingsstrategier utifrån riskbedömning



Ökad observans gällande sen utveckling av anemi hos de barn som erhållit IUT!

re i förloppet. En stegringstakt mellan 4-8 $\mu\text{mol/l/tim}$ är indikation för ljusbehandling. Genom att räkna ut skillnaden mellan två bilirubinvärden och plotta mot tidsintervallet kan stegringstakten åskådliggöras grafiskt, Figur 2.

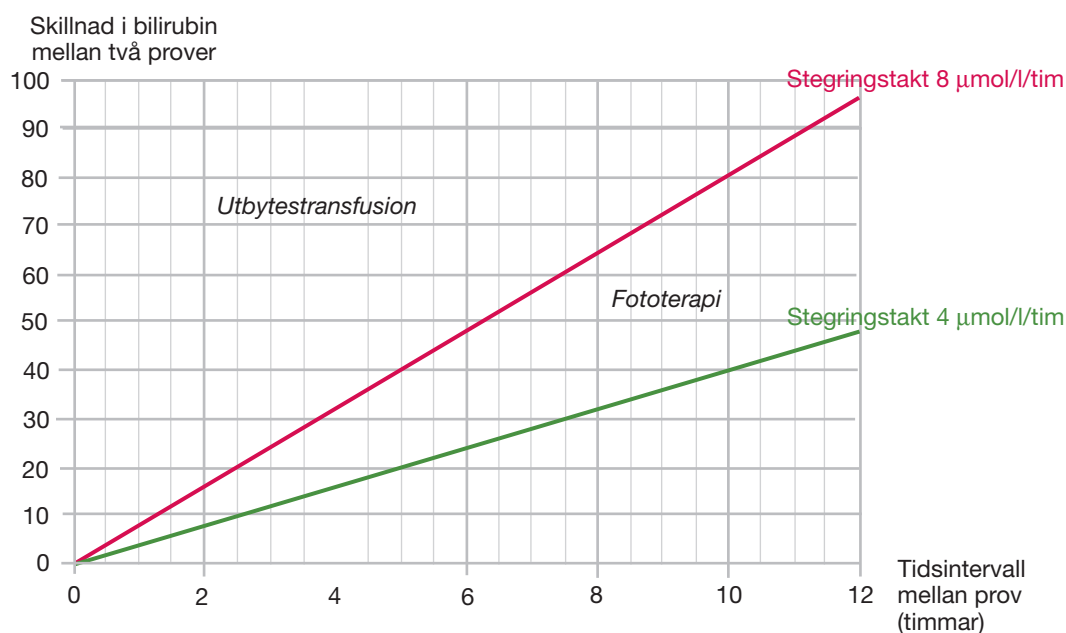
Efter 48 timmar bör bilirubinets totalnivå vara vägledande, men om bilirubinnivån överstiger gränsvärde måste det givetvis beaktas oavsett tidpunkt. Vid erythrocyttimmunsivering är rekommenderade behandlingsgränser satta 50 $\mu\text{mol/l}$ lägre än vid hyperbilirubinemi utan känd riskfaktor eftersom utvecklingen av bilirubinnivåer vid immunsivering är svårare att förutsäga och kan förändras snabbt även senare i förloppet, vilket gör det viktigt att ha god marginal mot potentiellt skadliga nivåer. För fullgångna innebär det en ljusbehandlingsgräns vid totalt bilirubin 300 $\mu\text{mol/l}$. Vid lägre gestationsåldrar saknas klar evidens, men riktlinjer för behandlingsgränser finns i Tabell 2.

Ljusbehandling reducerar cirkulerande nivåer av okonjugerat bilirubin hos nyfödda barn genom fotooxidation och omvandlar bili-

rubin till vattenlösliga och icke neurotoxiska bilirubinisoimerer (lumirubin eller fotobilirubin) vilka kan utsöndras via galla, avföring och urin, oberoende av konjugeringsförmågan i levern (7, 8).

Effektiviteten av ljusbehandlingen är beroende av flera olika faktorer; blå-grönt ljus av optimal våglängd 460-490 nm, hur stor del av huden som ljusexponeras, ljuskällans effekt och dess avstånd till huden. Ljuskällans effekt bör vara större än 30 $\mu\text{W/cm}^2/\text{nm}$ och ett avstånd på ca 30 cm från barnets hud anses som optimalt. Ljusintensiteten kan ytterligare ökas genom reflekterande ljus om man omgärdar barnets säng med vita gardiner eller klär barnsängens väggar med aluminiumfolie (9). Intensiv fototerapi innebär att ljuseffekten ökas till $>45 \mu\text{W/cm}^2/\text{nm}$. Praktiskt åstadkoms detta med fördel genom användning av LED ljuskällor som inte alstrar värme på samma sätt som äldre ljuskällor och därmed möjliggör att avståndet till barnet kan sänkas ner till 10 cm, samt kompletterande fiberoptisk ljusmadrass

Figur 2. Behandling utifrån bilirubinets stegringstakt.



Tabell 2. Behandlingsgränser efter 48 timmars ålder i relation till gestationsålder (GA) vid känd erythrocyttimmunisering.

GA veckor + dagar	Ljusbehandling	Utbytestransfusion
överbägs vid bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)överstigande:		
$\geq 35+0$	300	350
34+0	250	300
32+0	150	250
28+0	125	200
24+0	100	150

under barnet. Vid intermediär och hög risk, höga bilirubinnivåer samt snabb stegringstakt av bilirubin där behandling med en ljuskälla inte ger tydlig effekt ska omgående intensiv ljusbehandling inledas. Detsamma gäller i väntan på utbytestransfusion.

Ju högre bilirubinvärde desto effektivare blir sänkningen under den inledande fasen av ljusbehandling. Vid mycket höga bilirubinnivåer (ca 500 $\mu\text{mol/L}$) kan intensiv fototerapi sänka bilirubinnivåerna med så mycket som 85-170 $\mu\text{mol/L}$ på bara några timmar. Fototerapi är således effektivast under de första behandlingstimmarna.

Under pågående behandling följs bilirubin 1-6 gånger per dygn, tätt vid höga/stigande värden resp. glesare vid stationära, sjunkande nivåer. När behandlingen avslutats kontrolleras bilirubin och därefter vid behov inom ett dygn för att bedöma eventuella "rebound" effekter (10). Bilirubinnivån kan åter öka efter avslutad behandling, särskilt vid svår immunisering och hos de barn som har behandlats med fototerapi tidigt.

Utbytestransfusion

Behovet av utbytestransfusion hos barn med HDFN anges till allt mellan 20-70 procent. Den stora variationen beror på att olika gränsvärden för vid vilken serumbilirubinnivå det är indicerat att utföra utbytestransfusion. Utbytestransfusion ("blodbyte") hos nyfödda barn med immunisering används framför allt för att korrigera anemi, sänka bilirubinnivån och för att förebygga fortsatt hemolys genom att avlägsna antikroppar. Utbytestransfusion är ett invasivt ingrepp som är förenat med en morbiditet på cirka 5 procent och en mortalitet

på cirka 0,3 procent (11). Riskerna innefattar blödningar, arytmier, trombocytopeni, hypokalcemi, hyperkalemi, trombos i vena porta, nosokomial infektion och nekrotiserande enterokolit (NEC). Ingreppet utförs numera alltmer sällan vilket medför att erfarenheten bland barnläkare minskar. Behovet av utbytestransfusion uppkommer också alltid akut och beredskap för att snabbt kunna få fram utbytesblod krävs, även jourtid. I situationer med förmodat behov av utbytestransfusion bör därför den oförlösta kvinnan eller nyfödda barnet snarast remitteras till klinik där tillräcklig samlad kompetens finns, företrädesvis en universitetsklinik där ingreppet kan genomföras med lägsta möjliga risk och där det finns tillgång till utbytesblod inom rimlig tid. Ett nära samarbete mellan neonatolog, transfusionsmedicinare och andra specialister är en förutsättning.

Indikationen för utbytestransfusion föreligger om;

- risken bedöms som hög (enligt Figur 1, ovan i detta kapitel)
- bilirubinets stegringstakt är $> 8 \mu\text{mol/l/tim}$
- bilirubinets totalnivå överstiger gräns (enligt Tabell 2, ovan i detta kapitel)

Vid känd immunisering hos nyfödd med tecken till svår hemolytisk sjukdom där allmäntillståndet är påverkat (apné, blekhet, hydrops, ödem eller hepatosplenomegali) ska utbytestransfusion utföras direkt efter partus.

Vid känd immunisering där ovanstående symtom inte föreligger kan resultat av navelsträngsprover inväntas. Om Hb är $< 120 \text{ g/l}$ och S-bilirubin $> 80 \mu\text{mol/l}$ i kombination med prenatal bedömning talande för hög risk (hög titer, RhD-kvantifiering och MCA-flöden) är

det troligt att barnet har en hemolytisk sjukdom av den graden att det är indicerat med en tidig utbytestransfusion även om inte bilirubinets stegringstakt hunnit utvärderas.

Observera att barn som fått upprepade IUT kan ha normalt Hb, inga retikulocyter och initialt låga bilirubinvärden. Dessa barn löper dock som ovan påpekats en tydligt ökad risk för utveckling av sen anemi på grund av:

- Kvarvarande antikroppar som inte konsumeras då egna blodkroppar saknas initialt, vilket kan leda till fortsatt hemolys och därpå följande anemi som uppkommer först senare när barnets egen erytropoes kommit igång.
- Benmärgsdepression sekundärt till upprepade IUT.
- En kombination av ovanstående.

En korrelation mellan antalet IUT och behovet av senare top-up transfusioner har rapporterats (12). Upprepade IUT kan därför i sig vara en indikation för tidig utbytestransfusion för elimination av antikroppar med syfte att minska risken för sen anemi. Individuell bedömning bör göras utifrån antenalt förlopp och immuniseringens svårighetsgrad. Kontroll av antikroppstitrar hos barnet kan vara vägledande. Kunskapsläget är dock ännu oklart varför systematiserad uppföljning av samtliga barn som genomgått IUT bör genomföras.

Utbytestransfusion avlägsnar ca 85 procent av barnets erythrocyter. Bilirubinsänkningen uppgår till 50 procent direkt efter avslutad utbytestransfusion. Merparten av det totala bilirubinet finns dock i det extracellulära rummet och först cirka 4 timmar efter blodbyte har en ny jämviktsnivå etablerats. Denna nivå brukar ligga ungefär 20-25 procent under bilirubinvärdena före blodbyte.

Intravenös gammaglobulinbehandling (IVIG)

Tidigare rekommenderades det att ge intravenöst immunglobulin vid immunisering men enligt den senaste metaanalysen har immunglobulinbehandling troligen ingen ytterligare effekt utöver den som uppnås med intensiv fototerapi (13).

Fenobarbital

Fenobarbital stimulerar glucuronyl-transferasaktiviteten men det tar ett par dagar att inducera dess aktivitet vilket gör fenobarbital till ett olämpligt val vid akut hyperbilirubinemi. Antenatal behandling med fenobarbital har dock visat sig minska behovet av utbytestransfusioner men än så länge saknas randomiserade kontrollerade studier som bekräftar detta (14).

Metalloporfyriner

Metalloporfyriner inhiberar hemeoxigenas och har visat sig vara en behandlingsmöjlighet för nyfödda med hyperbilirubinemi men är ännu inte godkänt för användning. Kunskapsläget gällande eventuella negativa långtidseffekter av denna behandling är ännu ofullständig (15).

Folsyra

I dagsläget finns det inte tillräckligt med data som bevisar att folsyra reducerar behovet av blodtransfusioner. Folsyra kan därför i nuläget inte rekommenderas.

FAKTARUTA 2

Villkor för blodkomponenter i neonatalperioden

Utbytesblodet utgörs av högst 5 dygn gamla erythrocyter av blodgrupp O som saknar de antigen som modern har antikroppar emot. Generellt väljs Rh grupp efter barnets Rh, med hänsyn tagen till moderns immunisering. Erythrocyterna ska vara leukocytbefriade. Supernatanten bestående av SAGM-lösning tas bort och ersätts med färskfrusen plasma till EVF cirka 0,5. Vid utbytesblod utan tidigare IUT är bestrålning rekommenderad **försatt att det inte fördröjer** transfusion. I fall av ”top up”-transfusion **vid tidigare IUT** rekommenderas bestrålade komponenter **upp till 6 månader efter partus** (fullgången graviditet).

Anemi

Akut anemi med cirkulatorisk påverkan är alltid en akut situation som kräver omedelbar individuell bedömning.

Observera att vid erythrocytimmunisering kan blod som är negativt för de specifika antikroppar barnet exponerats för behöva beställas i förväg. Samråd med transfusionsmedicin är då nödvändigt. I urakuta situationer ges akutblod som är negativt för RhD och Kell, men man bör vara medveten om att akutblod kan innehålla andra antigen, expempelvis c-antigenet.

En senkomplikation till svår HDFN, särskilt om fostret genomgått upprepade intrauterina blodtransfusioner, är postnatal hyporegenerativ anemi (16). Tillståndet karakteriseras under de första 3–4 månaderna efter födelsen av transfusionskrävande anemi i kombination med låga reticulocytantal. Benmärgsdepression även utan föregående IUT är vanligast i samband med Kell-immunisering (17).

Behovet av blodtransfusion vid sen anemi efter immunisering, så kallade top-up transfusioner, avgörs av kliniskt tillstånd hos barnet i kombination med Hb-värde och eventuellt reticulocytantal, exakta transfusionsgränser saknas dock. I litteraturen har anemi, definierat som Hb < 80 och behov av blodtransfusion (top-up), rapporterats i en incidens av cirka 25 procent hos barn med HDFN som inte fått IUT, jämfört drygt 80 procent hos barn som erhållit en eller flera IUT. Reticulocytvärden kan vara vägledande i dessa situationer. Den grupp av barn som hade fått IUT hade betydligt lägre reticulocytvärden, 0,7 procent jämfört med 7,3 procent hos dem som ej fått IUT (6).

Erythropoetin

Erythropoetin har prövats på anemi-indikation men tillsvidare saknas evidens för denna typ av behandling varför den inte kan rekommenderas utanför studieprotokoll kopplade till randomiserade kliniska prövningar (18).

Järn

Eftersom barn som fått IUT har ett järnöverskott ska ytterligare järn ej ges. Höga ferritin nivåer har uppmätts i navelsträngsblod (19). Överväg senare järn till barn med sen anemi som ej genomgått IUT. Funktionellt järnstatus värderas vid behov med hjälp av hepsidin, andelen hypokroma erythrocyter och retic-Hb.

Trombocytopeni

Det finns ett begränsat antal studier som visar att foster med erythrocytimmunisering löper ökad risk för trombocytopeni. Vid IUT på grund av RhD-immunisering har man sett att mellan 20-40 procent av fostren uppvisade trombocytopeni vid cordoscentes. Vid Kell-immunisering förefaller risken för fetal trombocytopeni vara lägre, cirka 10 procent, och mindre allvarlig (20).

Orsaken till trombocytopeni vid erythrocytimmunisering är inte helt fastlagd. Både minskad produktion och ökad destruktion kan spela roll. Kombinationen med andra kända riskfaktorer, såsom preeklampsi, maternell diabetes samt intrauterin tillväxthämning kan i vissa fall bidra och detta behöver man ta hänsyn till vid en riskbedömning.

Incidensen neonatal trombocytopeni vid födelsen (definierat som TPK < 150x10⁹/L) hos barn med HDFN har rapporterats till 26 procent. Svår trombocytopeni, med TPK < 50x10⁹/L, fann man hos 6 procent av barnen. Tre oberoende riskfaktorer identifierades; IUT, tillväxthämning och prematuritet, där de två sistnämnda båda gav drygt 3 gångers riskökning (20).

Efter utbytestransfusion med dubbla blodvolymen uppstår alltid trombocytopeni, många gånger med TPK < 50x10⁹/L. Värdet bör följas till normalisering och behovet av trombocyttransfusion styrs av den kliniska bilden.

FAKTARUTA 3**Trombocytopeni hos nyfödda med hemolytisk sjukdom**

- En fjärdedel av barn med HDFN uppvisar trombocytopeni vid födelsen.
- Ökad risk för trombocytopeni efter intrauterina transfusioner (fullständigt blodstatus från navelsträng rekommenderas efter IUT, se Kapitel 9)
- HDFN tillsammans med andra riskfaktorer, såsom tillväxthämning, prematuritet och preeklampsi, bör förändra ökad observans av trombocyt-nivåer.

Kolestas och leverpåverkan

Det finns en association mellan HDFN orsakad av erytrocytimmunisering och kolestatisk leversjukdom vilket beskrivs i ett fåtal studier. Incidensen kolestas, definierat som konjugerat bilirubin >20 procent av totalt, rapporteras i en av de senare studierna till 13 procent hos fullgångna barn med HDFN (21). Två oberoende riskfaktorer identifierades;

behandling med minst en IUT (knappt 6 gånger ökad risk) och RhD-immunisering (drygt 4 gånger ökad risk).

Orsaken till kolestas vid HDFN är ofullständigt känd. Mekanismer som har föreslagits är höga nivåer av bilirubin som ansamlas och blockerar gallcanaliculi (även kallat inspissierad bile syndrome), levernekros sekundärt till hypoxi på grund av grav anemi eller stasade gallgångar till följd av tryck från extramedullär hematopoies. En annan hypotes är att den extramedullära blodbildningen i levern öppnar för antikroppsangrepp då erytroblasterna mycket tidigt uttrycker Rh-antigen på sin yta. Den reaktion/inflammation som därmed utlöses skulle kunna påverka hepatocyter och/eller andra celltyper och på så sätt ge upphov till kolestas. Transhepatisk punktion i samband

med IUT skulle också teoretisk kunna orsaka leverskada och därmed leda till kolestas, men det sambandet är ej belagt.

Kolestas vid HDFN har också kopplats till en ökad järnbelastning, sekundärt till IUT. Risken för järnbelastning ökar vid upprepade transfusioner vilket korrelerar till höga ferritin-nivåer vid födelsen.

Vid svår HDFN ses ibland kongenital kolestas utan annan genes och en liknande mekanism som vid den nyligen definierade åkomman gestational alloimmune liver disease (GALD) har diskuterats (22). Medan behandlingen av GALD inbegriper såväl IVIG som utbytestransfusion, har sådan behandling ingen etablerad plats vid kolestas efter HDFN). Däremot bör behandlingen, i samråd med barnleverspecialist, inbegripa tillförsel av fettlösliga vitaminer A, D, E, K samt ursodeoxycholsyra för att förbättra gallflödet.

Ljusbehandling är inte effektivt vid konjugerad hyperbilirubinemi. Kolestasen förefaller oftast gå i regress under några veckor upp till 3 månader, men långtidsuppföljning saknas.

FAKTARUTA 4**Kolestas hos nyfödda med hemolytisk sjukdom**

- HDN är associerat med kolestas och möjligen alloimmun leversjukdom (GALD).
- Konjugerat bilirubin bör kontrolleras i navelsträngsprov eller tidigt på barnet då det har betydelse för val av behandling.

Uppföljning

Effekterna på lång sikt efter HDFN är fortfarande ofullständiga kända och merparten av tillgängliga studier har fokuserat på konsekvenserna av svår intrauterin anemi. Den nederländska nationella LOTUS-studien (long term developmental outcome after IUT), som är den största till dags dato, visade

att majoriteten (>95 procent) av överlevande barn behandlade med IUT på grund av HDFN och svår fetal anemi uppvisade normal psykomotorisk utveckling vid 2 års ålder (23). Antalet barn med diagnosticerad CP var något högre jämfört med populationen i övrigt, men incidensen svår utvecklingsförsening och bilat dövhet var jämförbar. Graden av anemi förefaller ha betydelse då barn med neurologisk utvecklingsförsening hade signifikant lägre Hb före första IUT jämfört med de som uppvisade normal utveckling. Risken för neurologisk utvecklingsförsening ökade med antalet IUT (drygt 2 gånger ökad risk per IUT), men svår hydrops var den starkaste prenatala riskfaktorn (11 gånger ökad risk).

Fetal anemi resulterar i cirkulatorisk belastning och kan ge myokardhypertrofi. Uppföljningsdata är mycket begränsade, men en mindre ekokardiografisk studie av 10-åringar som genomgått IUT indikerar mindre myokardmassa jämfört med kontroller.

Exponering för kritiskt höga bilirubinnivåer innebär också en risk för både akut och kronisk neurologisk påverkan där sena neurologiska konsekvenser av den mest extrema formen, kernikterus, är väl beskrivna (se "Klinisk bild" ovan).

För att öka kunskapen kring långtidseffekter av HDFN behövs strukturerad uppföljning. Det Nationella uppföljningsprogrammet 2015 (BLF/Svensk neonatalföreningen) definierar neonatala högriskbarn och beskriver kontroller upp till skolstart (24). Gruppen högriskbarn inkluderar, förutom extrem prematuritet och grav neurologisk påverkan, även barn med annan svår neonatal sjuklighet och där specificeras särskilt tillstånd med risk för allvarlig påverkan på fetal cirkulation såsom grav immunisering med eller utan behov av intrauterina transfusioner. I programmet inhämtas uppgifter om sjuklighet och funktionspåverkan, standardiserade undersökningar av motorik, kognition, beteende och tillväxt görs vid två tillfällen och data samlas i det nationella kvalitetsregistret SNQ. De standardiserade tillfällena för uppföljning är vid

utskrivning från neonatalavdelning, 24 månaders samt 5,5 års ålder. Alla kliniker i Sverige som vårdar neonatala riskbarn har en uppföljningsverksamhet som innefattar bedömning av psykomotorisk utveckling, men de lokala riktlinjerna för tidpunkt varierar.

Barn med HDFN och svår fetal anemi som krävt IUT, postnatal utbytestransfusion eller uppvisat neurologiska symptom sekundärt till kritiskt höga bilirubinnivåer bör följas inom ramen för det Nationella uppföljningsprogrammet och de lokala riktlinjer som gäller för övriga neonatala högriskbarn (24). Uppföljningen sker lämpligast vid barnmottagning eller neonatalmottagning. Ramverket för rekommenderad uppföljning beskrivs i Faktaruta 6. Efter IUT bör kompletterande provtagning med leverstatus och järnstatus övervägas.

För att möjliggöra strukturerad utvärdering bör neonatala data samt uppföljningsdata registreras i Svenskt Neonatalt Kvalitetsregister (SNQ) samt i befintligt kvalitetsregister avseende immuniseringar under graviditet, GravImm (www.gravimm.se).

Diagnoskoder

För att möjliggöra strukturerad uppföljning och utvärdering efter HDFN är enhetlig diagnosättning viktig. Följande diagnoskoder enligt ICD-10 bör användas:

- P55.0 Rh-isoimmunisering hos foster och nyfödd
- P55.1 AB0-isoimmunisering hos foster och nyfödd
- P55.8 Annan specificerad hemolytisk sjukdom hos foster och nyfödd
- P55.9 Icke specificerad hemolytisk sjukdom hos foster och nyfödd
- P56.0 Hydrops fetalis orsakad av isoimmunisering
- P57.0 Kärnikterus orsakad av isoimmunisering
- P59.1 Inpsiated bile syndrome / kolestas
- P61.4 Andra medfödda anemier som ej klassificeras annorstädes

FAKTARUTA 5

Uppföljning av barn med hemolytisk sjukdom

- Långtidsuppföljning av barn med HFDN rekommenderas
 - a) efter intrauterina transfusioner
 - b) postnatal utbytestransfusion
 - c) neurologiska symptom relaterade till hyperbilirubinemi
- Rekommenderad uppföljning (Nationella uppföljningsprogrammet):
 - a) Inom 2 månader: Klinisk bedömning och tillväxt
Blodstatus för bedömning av sen anemi
Efter IUT överväg kompletterande provtagning med leverstatus och järnstatus
Hörselscreening med ABR (hjärnstamsaudiometri)
 - b) 1 år: Klinisk utvecklingsbedömning och tillväxt
 - c) 2 år: **Läkarbedömning med tillväxt**
Psykologbedömning av psykomotorisk utveckling enligt Bayley Scale of Infant Development (BSID-III) samt autismscreening (M-CHAT)
 - c) 5,5 år: **Läkarbedömning inklusive hälsoformulär**
Psykologbedömning av utveckling enligt WPPSI-IV
Sjukgymnastbedömning av moto-riken enl Movement-ABC
- Uppföljningsdata registreras SNQ samt GravImm

Referenser

1. Stockman III JA. Overview of the State of the Art of Rh Disease: History, Current Clinical Management, and Recent Progress. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2001; Nov;23(8):554-62.
2. Smits-Wintjens VE, Walther FJ, Lopriore E. Rhesus haemolytic disease of the newborn: Postnatal management, associated morbidity and long-term outcome. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*. 2008; Aug;13(4):265-71.
3. Tiblad E, Kublickas M, Ajne G, et al. Procedure-related complications and perinatal outcome after intrauterine transfusions in red cell alloimmunization in Stockholm. *Fetal Diagn Ther*. 2011; 30:266-73.
4. Bhutani VK, Johnson-Hammerman L. The clinical syndrome of bilirubin-induced neurologic dysfunction. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2015; 20:6-13
5. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics*. 2004; 114:297-316.
6. De Boer IP, Zeestraten EC, Lopriore E, van Kamp IL, Kanhai HH, Walther FJ. Pediatric outcome in Rhesus hemolytic disease treated with and without intrauterine transfusion. *Am J Obstet Gynecol*. 2008; 198:54 e51-54.
7. Maisels MJ, McDonagh AF. Phototherapy for neonatal jaundice. *N Engl J Med*. 2008; 358:920-928.
8. Hansen TW. Acute management of extreme neonatal jaundice--the potential benefits of intensified phototherapy and interruption of enterohepatic bilirubin circulation. *Acta Paediatr*. 1997; 86:843-846.
9. Djokumeljanto S, Quah BS, Surini Y, et al. Efficacy of phototherapy for neonatal jaundice is increased by the use of low-cost white reflecting curtains. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2006; 91:F439-442.
10. Maisels MJ, Kring E. Rebound in serum bilirubin level following intensive phototherapy. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002; 156:669-672.
11. Smits-Wintjens VE, Rath ME, van Zwet EW, et al. Neonatal morbidity after exchange transfusion for red cell alloimmune hemolytic disease. *Neonatology*. 2013;103:141-7.
12. Rath ME, Smits-Wintjens VE, Lindenburg I, et al. Top-up transfusions in neonates with Rh hemolytic disease in relation to exchange transfusions. *Vox Sang*. 2010; 99:65-70.
13. Louis D, More K, Oberoi S, Shah PS. Intravenous immunoglobulin in isoimmune haemolytic disease of newborn: an updated systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014; 99:F325-331.
14. Trevett TN, Dorman K, Lamvu G, Moise KJ, Jr. Antenatal maternal administration of phenobarbital for the prevention of exchange transfusion in neonates with hemolytic disease of the fetus and newborn. *Am J Obstet Gynecol*. 2005; 192:478-482.
15. Suresh GK, Martin CL, Soll RF. Metalloporphyrins for treatment of unconjugated hyperbilirubinemia in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; CD004207.
16. Koenig JM, Ashton RD, De Vore GR, et al. Late hyporegenerative anemia in Rh hemolytic disease. *J Pediatr*. 1989; 115:315-318.
17. Vaughan JI, Manning M, Warwick RM, Letsky EA, Murray NA, Roberts IA. Inhibition of erythroid progenitor cells by anti-Kell antibodies in fetal alloimmune anemia. *N Eng J Med*. 1998; 338: 798-803.
18. Mainie P. Is there a role for erythropoietin in neonatal medicine? *Early Hum Dev*. 2008; 84:525-532.
19. Yilmaz S, Duman N, Ozer E, Kavas N, et al. A case of rhesus hemolytic disease with hemophagocytosis and severe iron overload due to multiple transfusions. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2006; 28:290-292.
20. Rath ME, Smits-Wintjens VE, Oepkes D, et al. Thrombocytopenia at birth in neonates with red cell alloimmune haemolytic disease. *Vox Sang*. 2012 Apr;102(3):228-33.
21. Smits-Wintjens VE, Rath ME, Lindenburg IT, et al. Cholestasis in neonates with red cell alloimmune hemolytic disease: incidence, risk factors and outcome. *Neonatology*. 2012; 101:306-10.
22. Whittington PF. Gestational alloimmune liver disease and neonatal hemochromatosis. *Semin Liver Dis*. 2012 Nov; 32:325-32.
23. Lindenburg IT, Smits-Wintjens VE, van Klink JM, et al. Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine transfusion for hemolytic disease of the fetus/newborn: the LOTUS study. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Feb; 206:141.e1-8.
24. Svenska neonatalföreningen / Barnläkarföreningen. Nationella uppföljningsprogrammet 2015. <http://www.neoforeningen.se/varprogram>.

11. Fetal Neonatal Alloimmun Trombocytopeni

Motsvarande immunisering mot erythrocytanten kan gravida kvinnor bli immuniserade mot trombocytantigen som uttrycks hos fostret och som kan leda till fetal neonatal alloimmun trombocytopeni (FNAIT). Incidensen av FNAIT uppskattas till 1/1000 till 1/2000 av alla graviditeter, med kliniska symptom hos barnet varierande från inga symptom till blödning. I de mest allvarliga fallen intrakraniell blödning (ICH) och intrauterin eller neonatal död (1). Barn med intrakraniell blödning på grund av FNAIT löper stor risk för neurologiska handikapp. Det mest immunogena antigenet är human platelet antigen (HPA)-1a som uttrycks på fibrinogenreceptorn GPIIb/IIIa. Drygt 2 procent av kaukasisk befolkning har trombocyttyp HPA1b/1b och riskerar att utveckla anti HPA-1a antikroppar vid graviditet. Uppskattningsvis bildar cirka 10 procent antikroppar, med störst risk för de individer som är positiva för HLA-DRB3*01:01 (2). Anti-HPA-1a står för ca 85 procent av alla trombocytimmuneriseringar under graviditet. Antikroppar inom andra HPA system kan också orsaka FNAIT (3).

Patofysiologi

Mycket är okänt avseende patofysiologin vid trombocytimmunerisering. Det är inte klarlagt när immuniseringen sker. Enligt tidigare studier, baserade på retrospektiva data, sker immuniseringen ofta redan under den första graviditeten, medan nyare prospektiva studier talar för att majoriteten av immuniseringar sker vid förlossningen (4, 5). HPA-antigen uttrycks på olika funktionella trombocyt-

receptorer och åtminstone HPA-1a (GPIIb/IIIa) uttrycks även på endotelceller och trofoblaster (6). Modern exponeras för antigenet och utvecklar IgG antikroppar som passerar över placenta och sedan bryter ner fostrets trombocyter.

Diagnostik

För närvarande diagnostiseras FNAIT vanligen när ett barn föds med symptom på trombocytopeni, oftast petechier eller annan blödningsmanifestation. Det diagnostiseras cirka 10 fall per år i Sverige, men FNAIT är sannolikt starkt underdiagnostiserad. Enligt en norsk undersökning är det bara omkring 14 procent av alla FNAIT-fall som diagnostiseras (7). Översatt till svenska siffror motsvarar det cirka 70 fall per år. Allvarlig neonatal trombocytopeni ($TPK < 50 \times 10^9/L$) under de första levnadsdagarna hos fullgångna barn bör inge stark misstanke om FNAIT och leda till utredning. I ett maternellt blodprov påvisas antikroppar mot HPA-antigen, anti-HPA-1a eller andra antikroppar mot antigen inom HPA-5, -3, -2 eller -15 systemen. Modern och fadern typas för motsvarande antigen. Helst ska även blodprov från barnet analyseras. Diagnostiken görs akut dagtid på avdelningen för Transfusionsmedicin, Karolinska Universitetssjukhuset och akutsvar ges samma dag. Antikropsundersökningen görs med ELISA och flödescytometri. HPA-1a typning utförs akut med flödescytometri och konfirmeras efteråt med genotypning (RT-PCR). Övrig HPA typning görs bara som genotypning (RT-PCR). Det finns ett visst stöd för att hög

koncentration av anti-HPA-1a kan prediktera lågt trombocytvärde hos fostret (8,9). Kvantifiering av anti-HPA-1a nivån utförs på Karolinska Universitetssjukhuset och kan vid en känd trombocytimmunisering följas under en graviditet.

Om HPA-1a antikroppar påvisas och fadern är heterozygot (ca 25 procent av befolkningen är heterozygota) så finns 50 procents sannolikhet att fostret saknar HPA-1a antigenet. I dessa fall kan icke invasiv diagnostik av fostrets genotyp utföras på maternell plasma. Metoden är uppsatt i Amsterdam och prov kan skickas dit enligt särskild instruktion. Analysen kan inte utföras innan graviditetsvecka 20.

Screening

Eftersom det kan bli allvarliga konsekvenser vid en trombocytimmunisering pågår i flera länder diskussioner om rutinmässig HPA-1a typning bör ingå som en del av den generella provtagningen i mödravården. Syftet skulle vara att identifiera de kvinnor som riskerar att graviditeten kompliceras av FNAIT. Gravida som är känt HPA-1a negativa ska undersökas för anti-HPA-1a och immuniserade kvinnor bör erbjudas noggrann uppföljning under graviditeten. Sett ur ett samhällsperspektiv kommer de ökade kostnaderna för ett sådant screeningprogram eventuellt inte överstiga utgifterna för behandling och habilitering av de barn som annars hade blivit hjärnskadade som följd av FNAIT (10). Argumentet mot screening är att man hittills inte har kunnat erbjuda effektiv profylax eller evidensbaserade behandlingsalternativ. Ett hyperimmunt anti-HPA-1a IgG för profylax av FNAIT, motsvarande Rh-profylax, är under utveckling (11).

Antenatal handläggning

Graviditeter med risk för FNAIT bör skötas på specialistmödravårdsmottagningar. Majoriteten av intrakraniella blödningar på grund av trombocytimmunisering inträffar antenatalt och ofta redan i andra trimestern eller början av tredje. Så länge ett screeningprogram för

att upptäcka trombocytantikroppar under graviditet inte är infört så kommer behandling att bli aktuellt för de kvinnor som tidigare fött barn med trombocytopeni och/eller blödningsskomplikationer. Flera olika behandlingsalternativ med låg evidens har prövats för att förhindra komplikationer hos fostret och det nyfödda barnet. Om ett tidigare syskon haft trombocytopeni behandlas oftast den gravida kvinnan med högdos intravenöst immunoglobulin (IVIG). Denna behandling kan skydda mot intrakraniella blödningar hos barnet, trots att IVIG inte alltid höjer trombocytalen vid födelsen. Det råder inte konsensus om när behandlingen ska inledas och doseringen kan variera från 0,5-2 g/kg kroppsvikt/vecka. I amerikanska protokoll används dessutom ofta steroider och flera centra stratifierar risken beroende på hur allvarligt drabbat tidigare barn har varit (12). Fetal trombocyttransfusion via cordocentes har använts tidigare men avråds ifrån idag då en hög frekvens fetala komplikationer är associerade med den invasiva behandlingen när fostret är trombocytopen (13).

Återupprepningsrisken för ICH vid tidigare anamnes på barn med ICH på grund av FNAIT anses vara hög, mer än 50 procent utan behandling. Utifrån de studier som är gjorda på IVIG och risk för ICH, rekommenderas följande strategi i Sverige:

- Vid anamnes på allvarlig fetal eller neonatal komplikation (intrakraniell blödning, IUFD, neonatal död) ges IVIG 1 g/kg kroppsvikt/vecka fr.o.m. graviditetsvecka 16.
- Vid anamnes på tidigare barn med trombocytopeni och /eller lindrigare blödningsskomplikationer ges IVIG 0.5 g/kg kroppsvikt/vecka fr.o.m. graviditetsvecka 28.

Innan behandling initieras är det viktigt att utföra ett riktat fosterultraljud för att utesluta att intrakraniell eller annan fetal blödning redan skett. Ultraljudsundersökning bör upprepas under graviditeten, åtminstone innan förlossning, i graviditetsvecka 35-37.

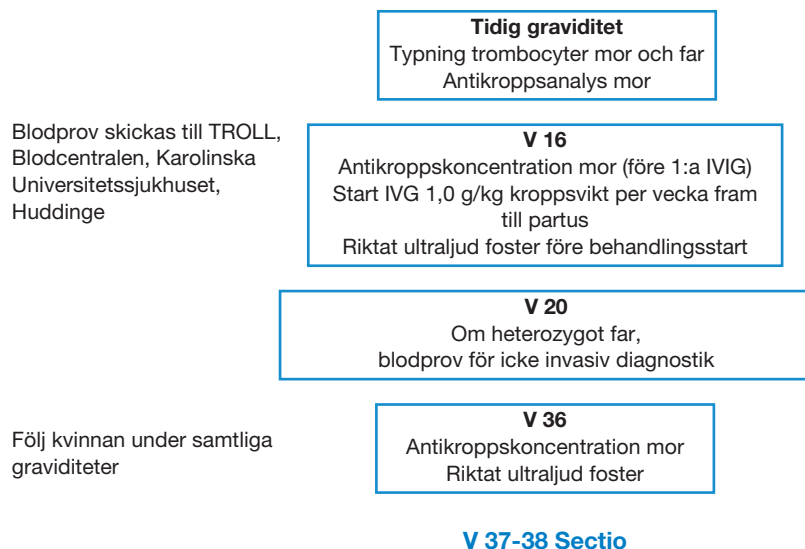
Förlossning bör ske i fullgången tid och vid

misstanke på trombocytopeni bör kvinnan förlösas med kejsarsnitt. Om vaginal förlossning planeras vid lindrigare fall bör instrumentell förlossning och skalpprovtagning undvikas. Cordocentes inför förlossning rekommenderas inte på grund av komplikationsrisken.

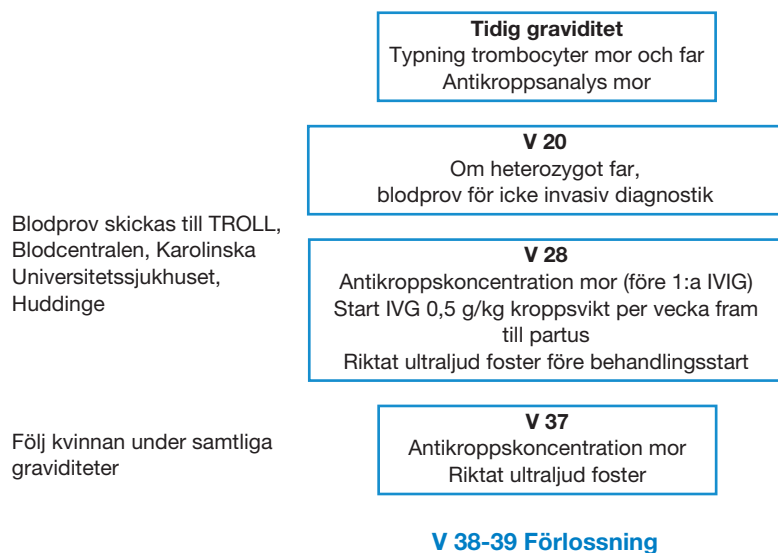
Vid känd trombocytimmunisering bör följande prover tas i navelsträngsblod i samband med förlossning: Hb, TPK, prov för trombocyttypning samt eventuellt antikroppsquantifiering (2 EDTA rör).

Alla fall med känd FNAIT bör rapporteras till nationellt register, se Appendix 7.

Figur 1. Handläggning om tidigare syskon ICH/IUFD/neonatal död



Figur 2. Handläggning om tidigare trombocytopeni, men inte ICH.



FAKTARUTA 1 IVIG behandling

- Liten risk för njursvikt och tromboemboli - adekvat vätsketillförsel innan IVIG-infusionen startar och långsam infusionstakt. Användning av loopdiuretika är kontraindicerat.
- Det finns ett fåtal rapporter om anafylaxi. Noggrann övervakning vid första infusionstillfället och långsam takt till en början. Följ instruktioner i FASS vad gäller övervakning och infusionstakt.
- Försiktighet vid diabetes – kontroll av blodsocker efter infusion hos diabetiker.
- Kontroll av blodtryck före och efter infusion.
- Övervakning av urinmängd.
- Övervakning av S-kreatinin.
- Överväg tromboprofylax med LMWH.

Neonatal behandling

Definition av neonatal trombocytopeni är $TPK < 100 \times 10^9/l$ och allvarlig neonatal trombocytopeni definieras som $TPK < 50 \times 10^9/l$.

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

Alla barn med $TPK < 50 \times 10^9/l$ utan annan förklaring bör utredas eftersom man då diagnostiserar cirka 90 procent av de med FNAIT. Med lägre cut-off missas många och därmed minskar möjligheten att förhindra att komplikationer uppstår vid kommande graviditeter.

Symptom på allvarlig blödningsbenägenhet vid neonatal trombocytopeni omfattar petekier, hematom, slemhinneblödningar och intrakraniella blödningar. Merparten, 75-80 procent, av ICH sker redan intrauterint (12). Därefter är risken för ICH störst i anslutning till förlossningen och efter förlossningen uppstår de flesta blödningarna inom de första 96 timmarna. FNAIT är den vanligaste orsaken till ICH hos fullgångna barn. Hjärnblödningen vid trombocytopeni är ofta parenkymatös snarare än intraventrikulär, vilket ökar risken för bestående skador. Ultraljud hjärna bör alltid göras inom 24 timmar vid allvarlig trombocytopeni, $TPK < 50 \times 10^9/l$.

Provtagning vid misstanke om immunmedierad trombocytopeni:

- Prover tas på mor (5-10 ml EDTA-rör) och far (5 ml EDTA-rör) och skickas till Trombocyt- och leukocytlab (TROLL) Transfusionsmedicin, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge, 141 86 Stockholm. Akutsvar ges inom ett dygn (vardagar).

Handläggning vid antenatalt verifierad FNAIT:

- TPK, Hb, samt eventuellt prov för trombocyttypning från navelsträngsblod. Följ därefter TPK minst 2 ggr/dygn.
- Förbered för trombocyttransfusion. Kontakta transfusionsmedicin för diskussion om val av trombocyter/om kompatibla trombocyter finns tillgängliga.
- Beredskap för intravenöst immunoglobulin (IVIG)
- Barnläkarbedömning snarast postpartum
- Ultraljud hjärna snarast, senast inom 24 tim efter födelsen

Det saknas evidens när det gäller optimala transfusionsgränser vid trombocytopeni hos i övrigt välmående nyfödda barn i syfte att reducera blödningsrisk och mortalitet under nyföddhetsperioden. I vårdprogrammet avseende neonatal trombocytopeni som utgår ifrån Barnläkarförningens vårdplaneringsgrupp för pediatrik hematologi rekommenderas $TPK 20 \times 10^9/l$ som transfusionsgräns (14). Vid antikropsmedierad trombocytopeni kan

TPK förväntas falla snabbt och därmed rättfärdiga en mer proaktiv hållning. Flertalet internationella studier av FNAIT under senare år har använt TPK $30 \times 10^9/l$ som transfusionsgräns, vilket också anges här (nedan), men det är alltid en individuell helhetsbedömning av situationen, med riskfaktorer och förekomst av blödningstecken, snarare än det absoluta TPK värdet som bör vara vägledande (15).

- Allvarlig trombocytopeni med TPK $30-50 \times 10^9/l$ utan tecken till blödning: överväg IVIG ensamt eftersom TPK kan förväntas falla efter födelsen.
- Mycket allvarlig trombocytopeni med TPK $< 30 \times 10^9/l$ eller TPK $< 50 \times 10^9/l$ och tecken till blödningsbenägenhet: trombocyttransfusion + IVIG
- Om verifierad ICH: trombocyttransfusion, vid behov upprepat, med målet att hålla TPK $> 100 \times 10^9/l$.
- Vid svår blödningsbenägenhet: lägg till Prednisolon.
- I refraktära fall: utbytestransfusion.
- Handskas försiktigt med barnet, minimera invasiva åtgärder och undvik intramuskulära injektioner.

Trombocyttransfusion

Dosering: 10 (-15) ml/kg, ges i normalfallet på 30 min. Kan behöva upprepas för att uppnå effekt. Trombocyt koncentrat består av trombocyter som slammats upp i plasma och en särskild näringslösning. De fungerande trombocytterna syns som vita slöjor, "änglahår" i vätskan. Trombocyter ska aldrig sprutas för hand på grund av risk för högt tryck och trombocyttaggregation. Trombocyt koncentrat kan ges i både arteriell och venös infart och ska alltid administreras ensamt. Trombocyter som saknar det antigen som modern är immuniserad mot är det optimala alternativet, men vanligtvis finns inte det i lager på blodcentralen. När det gäller antikroppar mot HPA-1a finns typade HPA-1a negativa givare som kan kallas in, men det är oftast inte möjligt förrän nästa dag, och trombocyt koncentrat ska produceras och testas innan de kan lämnas ut. De akuta alternativ som finns tillgängliga är

att använda moderns trombocyter, som måste tvättas för att ta bort antikroppar och bestrålas eller att använda slumpmässiga trombocyter från befintligt lager. Den rutin som rekommenderas och vanligen används är att man ger trombocyter från befintligt lager i det akuta läget och kallar in en typad givare tills nästa dag (16,17). På Blodcentralen vid Oslo Universitetssjukhus finns HPA-1a negativa trombocyter i lager.

IVIG

Dosering: 1 g/kg givet under 4-6 timmar. Kan upprepas under 2-5 dagar. Syftar till att förlänga överlevnadstid för de inkompatibla trombocytterna och om möjligt förkorta tiden med trombocytopeni.

Prednisolon

Dosering 2 mg/kg/d. Tillägg till behandlingen i svåra fall med uttalad blödningsbenägenhet.

Uppföljning av barn vid FNAIT:

Det vanliga är att trombocytopenin går i regress och TPK stabiliserar sig på en normal nivå inom 1-2 veckor. Det är dock viktigt att följa TPK tills värdena är normaliserade och stabila utan behandling. Vid ultraljudsverifierad intrakraniell blödning bör kompletterande utredning med MR hjärna göras inom första levnadsmånaden. Informera om handläggning vid eventuella efterföljande graviditeter.

FAKTARUTA 2

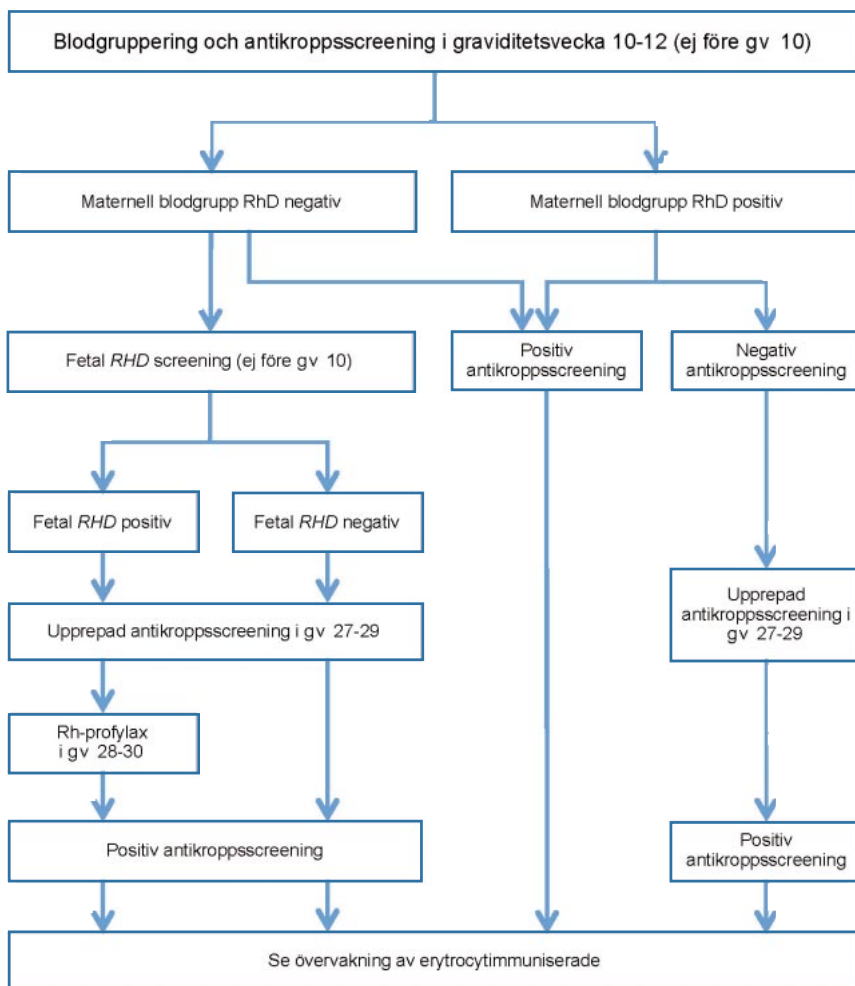
- Vid neonatal trombocytopeni utan annan känd orsak och $TPK < 50 \times 10^9/l$ bör utredning för FNAIT göras.
- Utredning vid misstänkt FNAIT hos nyfödd: Prover tas på mor (5-10 ml EDTA-rör) och far (5 ml EDTA-rör) och skickas till Trombocyt- och leukocytlab (TROLL) Transfusionsmedicin, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge, 141 86 Stockholm.
- Vid mycket lågt TPK och blödningsrisk bör trombocyttransfusion ges. Kontakta transfusionsmedicin för diskussion om val av trombocyter/om kompatibla trombocyter finns tillgängliga.
- Vid tidigare känd trombocytimmunsing ska den gravida kvinnan remitteras till specialistmödravård för fortsatt handläggning.

Referenser

- Peterson JA, McFarland JG, Curtis BR, Aster RH. Neonatal alloimmune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis and management. *British Journal of Haematology*. 2013; 161, 3-14.
- L'Abbe D, Tremblay L, Filion M, et al. Alloimmunization to platelet antigen HPA-1a (PIA1) is strongly associated with both HLA-DRB3*0101 and HLA-DQB1*0201. *Hum Immunol*. 1992 Jun; 34(2):107-14.
- Davoreen A, Curtis BR, Aster RH, McFarland JG. Human platelet antigen specific, implicated in 1162 cases of neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Transfusion* 2004; 44:1220-1225.
- Turner ML, Bessos H, Fagge T, et al. Prospective epidemiologic study of the outcome and cost-effectiveness of antenatal screening to detect neonatal alloimmune thrombocytopenia due to anti-HPA-1a. *Transfusion*. 2005;45(12):1945-56.
- Kjeldsen-Kragh J, Killie MK, Tomter G, et al. A screening and intervention program aimed to reduce mortality and serious morbidity associated with severe neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Blood*. 2007;110(3):833-9.
- Kumpel BM, Sibley K, Jackson DJ, et al. Ultrastructural localization of glycoprotein IIIa (GPIIIa, beta 3 integrin) on placental syncytiotrophoblast microvilli: implications for platelet alloimmunization during pregnancy. *Transfusion*. 2008; 48:2077-2086.
- Tiller H, Killie MK, Skogen B, Oian P, Husebekk A. Neonatal alloimmune thrombocytopenia in Norway: poor detection rate with nonscreening versus a general screening programme. *BJOG*. 2009;116(4):594-8.
- 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: 870-7.
- Bertrand G, Drame M, Martageix C, Kaplan C. Prediction of the fetal status in noninvasive management of alloimmune thrombocytopenia. *Blood*. 2011; 117 :3209-3213.
- Killie MK, Kjeldsen-Kragh J, Husebekk A, Skogen B, Olsen JA, Kristiansen IS. Cost-effectiveness of antenatal screening for neonatal alloimmune thrombocytopenia. *BJOG*. 2007;114(5):588-95.
- Kjeldsen-Kragh J, Ni H, Skogen B. Towards a prophylactic treatment of HPA-related foetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Curr Opin Hematol*. 2012;19:469-474.
- Bussel JB, Berkowitz RL, Hung C, et al. Intracranial hemorrhage in alloimmune thrombocytopenia: stratified management to prevent recurrence in the subsequent affected fetus. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203(2):135 e1-14.
- Radder CM, Brand A, Kanhai HH. 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 Sang*. 2003;84(4):318-25.
- Winiarski J, Elinder G. Vårdprogram vid Neonatal Trombocytopeni. Vårplaneringsgruppen för Pediatrisk Hematologi, Barnläkarförbundet, <http://www.blf.net>.
- Bussel JB, Sola-Visner M. Current Approaches to the Evaluation and Management of the Fetus and Neonate with Immune Thrombocytopenia. *Semin Perinatol*. 33:35-42, 2009.
- Kiefel V, Bassler D, Kroll H, et al. Antigen-positive platelet transfusion in neonatal alloimmune thrombocytopenia (NAIT). *Blood*. 2006;107; 3761-3.
- Bertrand G, Kaplan C. How do we treat fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia? *Transfusion*. 2014 Jul;54(7):1698-703.

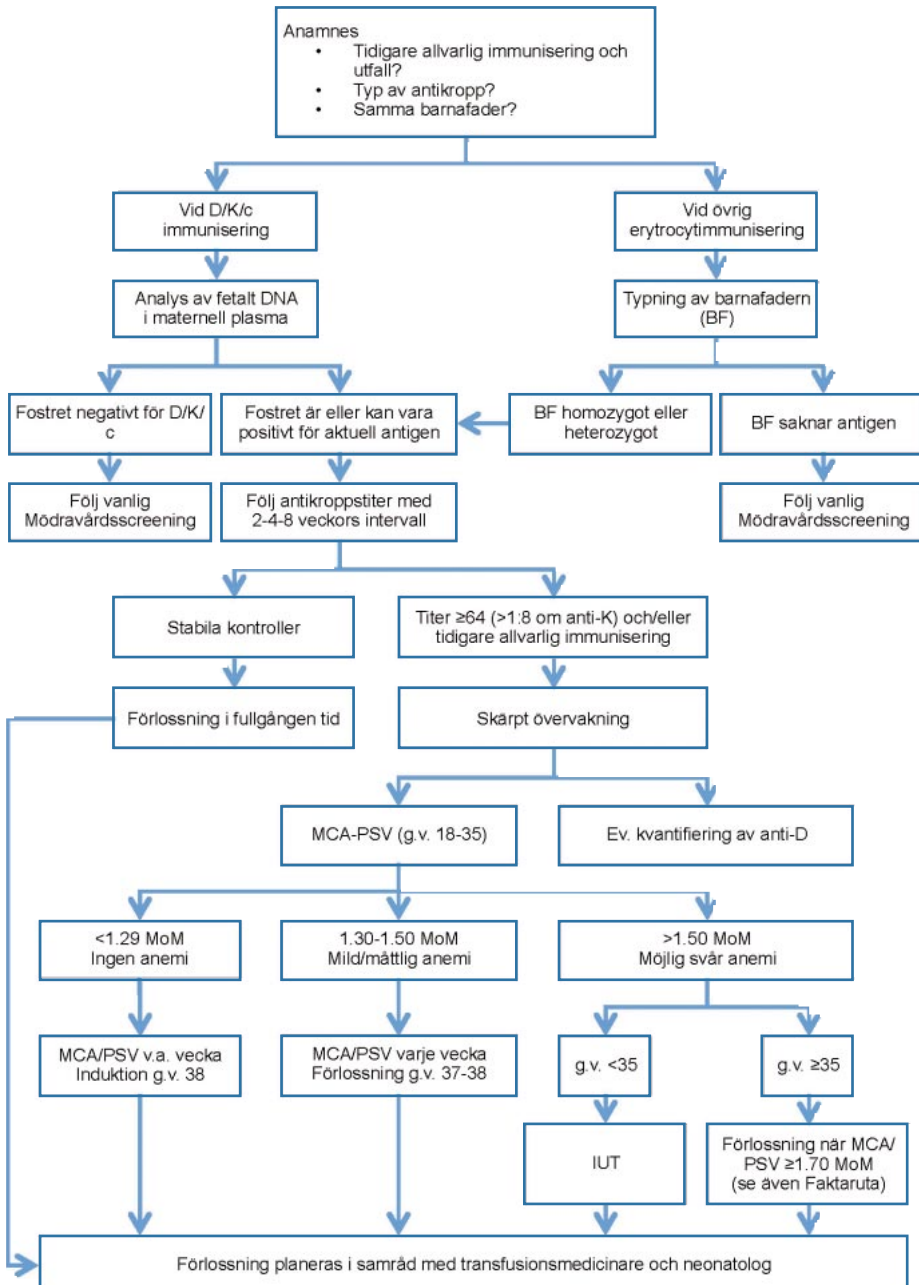
Appendix 1

Rekommendation mödravårdsscreening



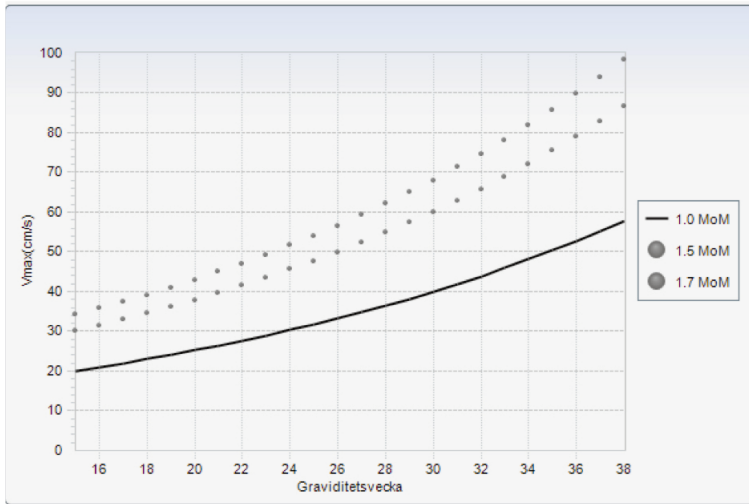
Appendix 2

Övervakning vid erythrocytimmunisering



Appendix 3

Referenskurva Doppler MCA PSV



≥ 1.5 MoM: måttlig till svår fetal anemi.

≥ 1.7 MoM: svår fetal anemi

MCA PSV – Middle Cerebral Artery Peak Systolic Velocity.

MoM – Multiple of the Median

© Diagram är publicerat med godkännande av MedScinet AB, Marius Kublickas 2015-11-06.
Godkännande inhämtat av Gunilla Ajne, SFOG

Appendix 4

Patientinformation

– Erythrocytimmunisering under graviditet

Denna information är till för dig som är gravid och har fått veta att du är immuniserad. Det innebär att ditt blod innehåller antikroppar som kan ha betydelse för det väntade barnet. Du kan ha blivit immuniserad vid graviditet eller efter en blodtransfusion. För att du ska få information och känna trygghet under din graviditet rekommenderar vi att du läser igenom informationsbladet.

Du kommer att via en Specialistmödravård kontrolleras fram till förlossningen och få information om hur immuniseringen eventuellt kan påverka din graviditet. I de flesta fall är immuniseringen mild och påverkar inte barnet alls men i enstaka fall kan immuniseringen bli svår och barnet drabbas av blodbrist.

Vad är erythrocytimmunisering?

På de röda blodkropparna (erythrocyterna) sitter olika ämnen på ytan, så kallade antigen. Det finns hundratals olika blodgruppsantigen och de mest kända finns inom ABO-systemet och Rhesus- (Rh)systemet. Vid erythrocytimmunisering har det bildats antikroppar som är riktade mot något antigen på de röda blodkropparnas yta (erythrocytantigen). Hos ca 1 procent av de gravida ses antikroppar mot erythrocyter. Under graviditeten erbjuds alla gravida kvinnor i Sverige att det tas blodprov för kontroll av eventuell förekomst av erythrocytantikroppar. Blodprov tas ca graviditetsvecka 10 och 28.

Tabell 1. Exempel på erythrocytantigen

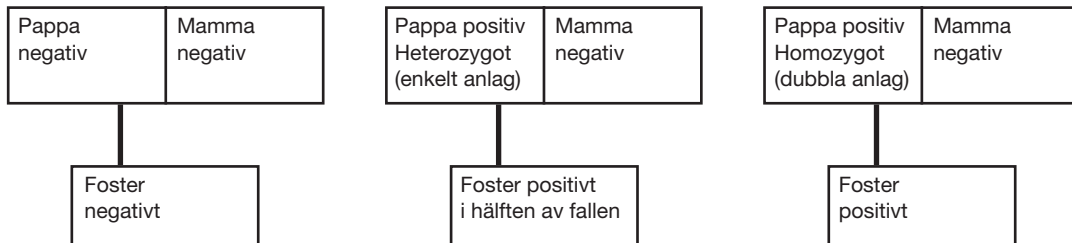
System	Rhesus	Kell	Duffy	Kidd	MNS
Antigen	D	K	Fy ^a	Jk ^a	M
	C	k	Fy ^b	Jk ^b	N
	c				S
	E				s
	e				

Oberoende av vilket antigen mamman är immuniserad mot (=har antikroppar mot) gäller samma princip. Det finns fler erythrocytantigen än de i tabellen men förekommer mer sällan

Arvsanlag

En individ ärver två anlag för varje antigen, ett från sin mamma och ett från sin pappa. Om man ärver två likadana anlag är man homozygot för anlaget. Om man ärver två olika anlag är man heterozygot. Om man inte har anlaget är man negativ för anlaget.

Figur 1. Erythrocytantigen hos ett foster och dess föräldrar



Om man är positiv finns antigenet på ytan av de röda blodkropparna. Om man är negativ saknas antigenet på de röda blodkropparna. En negativ kvinnas foster kan vara positivt genom arv från fadern. Den gravida kvinnan är alltid negativ för det antigen hon har bildat antikroppar mot.

Bedömning av arvsanlag:

- Om pappans blodkroppar saknar antigenet är det ingen fara för fostret. Eftersom båda föräldrarna saknar antigenet kan inte barnet ha ärvt det. Antikropparna hos mamman kan inte påverka fostrets blodkroppar och saknar betydelse. Inga ytterligare kontroller är då nödvändiga.
- Om pappans blodkroppar bär det aktuella antigenet kan han vara homozygot eller heterozygot för antigenet.
- Om pappan är heterozygot (enkelt anlag) är det 50 procent möjlighet att barnet ärvt det aktuella antigenet. Man kan för vissa antigen (D, K, c) bestämma om så är fallet genom ett blodprov på mamman och analysera fostrets arvsanlag för antigenet.
- Om pappan är homozygot (dubbla anlag) har barnet med säkerhet ärvt anlaget och antikropparna hos modern kan komma att ha betydelse för det väntade barnet.

Betydelse

Om röda blodkroppar med antigen som saknas på en kvinnas egna blodkroppar, via moderkakan kommer över från fostret till mamman, bildar hennes immunförsvar antikroppar mot det främmande antigenet, s.k. erythrocytantikroppar. Mamman kan också ha antikroppar som bildats innan hon blev gravid till exempel om hon fått blod eller vid en tidigare graviditet. Antikroppar som mammans immunsystem har bildat kan finnas kvar i kroppen i många år.

Under en graviditet kan kvinnans antikroppar passera till fostret via moderkakan. Om fostret är positivt, (d.v.s. fostrets röda blodkroppar bär det antigen som mammans antikroppar är riktade mot), binds de överförda antikropparna till fostrets röda blodkroppar vilket leder till att de förstörs, hemolyseras. Det kan leda till blodbrist hos fostret (se Figur 2).

Vanligen har mamman endast låg koncentration av antikroppar i blodet, d.v.s. immuniseringen är oftast lindrig. Eftersom fostret själv kan kompensera nedbrytningen av röda blodkroppar genom att öka sin nybildning av röda blodkroppar till långt över det normala är hemolysen i dessa fall så liten att det saknar betydelse. De flesta barn till immuniserade mödrar föds därför med normalt eller endast lätt sänkt blodvärde. I de

enstaka fall när koncentrationen av antikroppar är hög eller kraftigt stigande under graviditeten kan hemolysen bli så uttalad att fostret kan få allvarlig blodbrist. För att förhindra en mer uttalad immunisering vill man undvika att mamman går över tiden och därför brukar förlossningen sättas igång i fullgången tid om mamman inte blivit förlöst dessförinnan.

Behandling

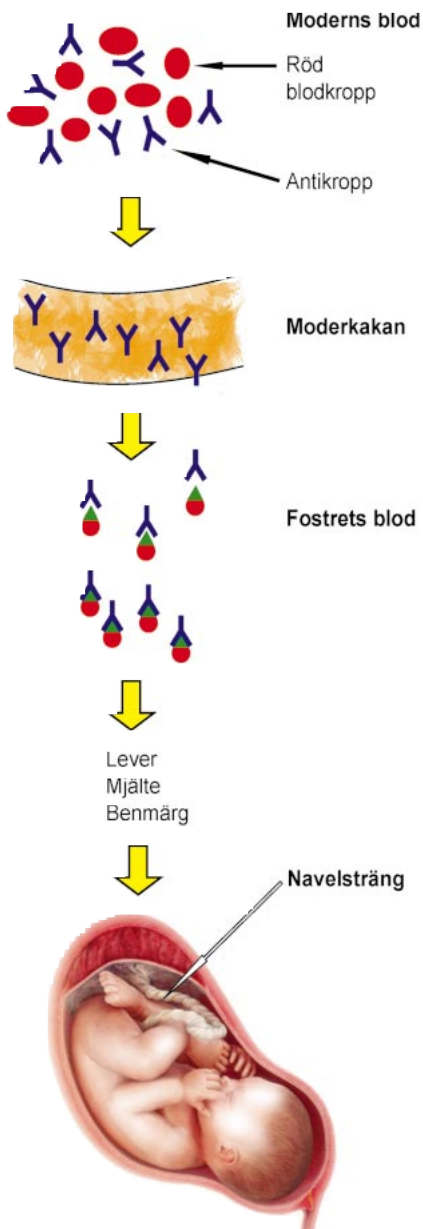
Det finns inget sätt att behandla en redan immuniserad kvinna som blir gravid. Man måste istället bedöma risken för allvarig immunisering och vid behov kontrollera fostret. Immunisering mot röda blodkroppar har endast betydelse om mamman väntar ett barn vars blodkroppar bär det antigen som antikropparna är riktade mot. Vid immunisering bör man därför försöka ta reda på om barnets blodkroppar bär det aktuella antigenet. Det kan för vissa antigen (D, K, c) göras via blodprov på mamman eller indirekt via kontroll av pappans arvsanlag för det aktuella antigenet - se Figur 1.

I sällsynta fall är immuniseringen svår, d.v.s. mamman har höga halter av antikroppar eller halten stiger snabbt. Fostret kan då riskera att få allvarig blodbrist. I mycket svåra fall kan fostrets egna kompensationsmekanismer vara otillräckliga och tillståndet kan bli livshotande för fostret. Eftersom antikropparna går över från modern till fostret främst under senare delen av graviditeten förekommer risken för allvarig påverkan hos fostret framför allt först efter graviditetsvecka 24 eller senare. Vid misstanke om allvarig immunisering kontrolleras fostret med ultraljud och eventuellt behöver man ta blodprov från navelsträngen för att bestämma fostrets blodvärde. Tillvägagångssättet kan jämföras med fostervattenprov och görs med vägledning av ultraljud. Om fostret har uttalad blodbrist kan det behandlas med blodtransfusion till fostret i livmodern genom navelvenen. Behandlingen behöver upprepas ungefär var annan vecka fram till förlossning. Om det krävs behandling med provtagning och transfusion via navelsträngen till fostret remitteras mamman till Stockholm där riksspecialitet finns för dessa behandlingar. Vid svår immunisering brukar förlossningen ske ca 3 veckor före beräknad tid.

Efter förlossningen kontrollerar man barnet för hur mycket och snabbt de röda blodkropparna eventuellt fortsätter att falla sönder, hemolyseras. Detta görs bland annat genom kontroll av nedbrytningsprodukten bilirubin. Höga halter av bilirubin kan vara skadligt för barnet som nyfödd men med UV-behandling (ljusterapi) bryts bilirubin ned i kroppen. Vid mild till måttlig immunisering räcker ofta UV-behandling för barnet, vissa behöver ingen behandling alls. Vid svår immunisering behöver man ibland byta blod på barnet, framför allt om mamman bildat mycket höga halter av antikroppar som hunnit passera över till barnet. Man ersätter då barnets antikroppsbeklädda röda blodkroppar med negativa blodkroppar och sköljer ut bilirubinet.

Med dagens screening, övervakning och behandling klarar sig praktiskt taget alla levande födda barn till immuniserade kvinnor bra och får inga bestående men.

Figur 2. Vad händer vid graviditetsimmunisering?



I moderns blod finns antikroppar mot fostrets röda blodkroppar. Dessa kan ha bildats under nuvarande graviditet på grund av att blod kommit över från fostret till modern, eller modern kan redan tidigare ha bildat antikroppar i samband med tidigare graviditet eller blodtransfusion.

Antikroppar passerar via moderkakan till fostret

Antikroppar binds till fostrets röda blodkroppar

Fostrets antikropps bärande röda blodkroppar sönderdelas i dess lever, mjälte och benmärg. Detta kan leda till blodbrist hos barnet.

De flesta foster kan öka sin egen blodbildning och på detta sätt kompensera för sönderdelning av röda blodkroppar. Situationen är stabil och barnet kan födas i fullgången tid.

I enstaka fall kan blodbristen bli så allvarig att fostret riskerar att påverkas. Fostret kontrolleras med ultraljud. Man kan behöva ta prov från navelsträngen för att mäta graden av blodbrist och samtidigt ge fostret blodtransfusion innan födseln.

Appendix 5

PATIENTINFORMATION RH PROFYLAX

Den här informationen är till dig som har en RhD-negativ blodgrupp och det är känt eller där risken finns att ditt foster har en RhD-positiv blodgrupp. Du kan behöva Rh-profylax under och/eller efter graviditeten för att minska risken för att ditt immunförsvar kan börja bilda antikroppar mot RhD-antigenet = RhD-immunisering. Här följer mer information om Rh-profylax.

Upptäckten av möjligheten till förebyggande behandling (Rh-profylax) har haft stor betydelse för modern förlossningsvård. Fosterdöd och död i nyföddhetsperioden samt livslångt handikapp hos barn till följd av svår RhD-immunisering var ingen ovanlighet före profylaxens införande. I Sverige infördes Rh-profylax i samband med förlossningen i slutet av 1960-talet till RhD-negativa mödrar som fött ett RhD-positivt barn. Rh-profylax har sedan dess införts även vid andra situationer i samband med graviditet, där det finns ökad risk för att fostrets röda blodkroppar läcker över till mammans blodcirkulation. Detta kan till exempel vara fostervattenprov, moderkaksprov eller yttre vändning av foster. Tack vare Rh-profylax har incidensen av RhD-immunisering minskat från 14 procent på 60-talet till under 1 procent idag.

Rh-profylax består av immunoglobulin (IgG) riktad mot RhD-antigenet och utvinns ur blodplasma från RhD-immuniserade blodgivare. Rh-profylax ges i förebyggande syfte när risk finns för att fosterblod kan läcka in i mammans blodcirkulation och riskera att aktivera hennes immunförsvar. Redan RhD-immuniserade kvinnor har inte nytta av Rh-profylax, men om Rh-profylax av misstag ges till en redan RhD-immuniserad kvinna så har detta inga skadliga effekter varken för mamma eller barn.

Rh-profylax givet under graviditeten är ofarligt för mamma och barn, men kan vara till stor nytta. Erfarenhet av att ge Rh-profylax rutinmässigt under graviditet och inte bara efter förlossningen finns i västvärlden sedan 1980-talet och har givits till hundratusentals gravida kvinnor. Allvarliga allergiska reaktioner är sällsynt, men vissa kvinnor kan uppleva klåda efter injektionen.

Rh-profylax i samband med missfall, abort eller patologisk graviditet

- Rh-profylax bör erbjudas till kvinnor vars graviditet avslutats med kirurgisk åtgärd (skrapning eller operation på grund av utomkvedshavandeskap)
- Rh-profylax behöver inte ges efter medicinsk abort eller missfall före 12 fulla graviditetsveckor eller i samband med mola (druvbörd) eller utomkvedshavandeskap som inte kräver operation.
- Vid sent missfall eller sen abort efter graviditetsvecka 12+0 bör Rh-profylax ges.

Rh-profylax efter förlossning

Den absolut största risken att bli immuniserad på grund av att fosterblod läcker in i mammans blodcirkulation är i samband med förlossning. Införandet av Rh-profylax strax efter förlossningen minskar risken för immunisering från cirka 14 procent till cirka 1 procent.

- Rh-profylaxen ska ges så snart som möjligt efter förlossningen eller inom 72 timmar till RhD-negativa kvinnor som fött ett RhD-positivt barn eller där barnets blodgrupp är okänd.

Rh-profylax i andra och tredje trimestern

Den vanligaste orsaken till RhD-immunisering trots given Rh-profylax efter förlossningen är immunisering på grund av "tyst" fetomaternal blödning under pågående graviditet. Att en mindre mängd röda blodkroppar från fostret passerar över till moderns cirkulation är sannolikt normalt. Hos vissa kvinnor räcker detta för att aktivera immunförsvaret och bilda anti-D-antikroppar. Genom att ge Rh-profylax i början av tredje trimestern (graviditetsvecka 28-30) till RhD-negativa gravida med möjligt RhD-positivt foster, kan risken för immunisering sänkas från cirka 1 procent till 0,2 – 0,3 procent. Rutinmässig profylax innan förlossningen ska ges även om kvinnan redan har fått Rh-profylax under pågående graviditet av annan anledning.

Rh-profylax ska dessutom erbjudas under graviditet till RhD-negativa kvinnor vid följande händelser: fostervattenprov eller moderkaksprov, navelsträngsprov, ingrepp på foster eller moderkaka, vändningsförsök, placentakomplikationer med blödning, kraftigt våld mot magen vid exempelvis trafikolycka.

Appendix 6

RAPPORT NEONATAL DÖD/IUFD/MISSFALL VID ERYTHROCYTIMMUNISERING

Patientuppgifter	
Namn och personnummer	
Gravida och para	
Tidigare missfall > gv 12 eller tidigare iufd eller neonatal död?	
Tidigare graviditeter behandlade pga HDFN (IUT, blodbyte, ljusbehandling)	
Aktuell graviditet Missfall/IUFD/neonatal död graviditetsvecka/ålder	
Erythrocytantikroppar och senaste titer	
Anamnes/kommentar	
Rapportörens kontaktuppgifter	
Namn och klinik	
Telefonnr och email	

Skicka gärna med journalkopior, labsvar samt PAD svar.
Dokumentera i journal patientens medgivande angående rapport till register.

Rapporten skickas per post/e-mail till:

ImmARG
Att: Eleonor Tiblad
Centrum för fostermedicin
Kvinnokliniken
Karolinska Universitetssjukhuset
141 86 Stockholm

eleonor.tiblad@karolinska.se

Appendix 7

RAPPORT FALL AV FETAL NEONATAL ALLOIMMUN TROBOCYTOPENI (FNAIT)

Patientuppgifter	
Namn och personnummer	
Gravida och para	
Tidigare IUFD/sent missfall/neonatal död	
Tidigare graviditeter/barn behandlade pga trombocytopeni	
Typ av trombocyt-antikroppar och datum första positiva provsvar	
Given behandling för FNAIT denna graviditet	
Anamnes/kommentar	
Rapportörens kontaktuppgifter	
Namn och klinik	
Telefonnr och email	

Skicka gärna med journalkopior, labsvar samt PAD svar.
Dokumentera i journal patientens medgivande angående rapport till register.

Rapporten skickas per post/e-mail till:

ImmARG
Att: Eleonor Tiblad
Centrum för fostermedicin
Kvinnokliniken
Karolinska Universitetssjukhuset
141 86 Stockholm

eleonor.tiblad@karolinska.se

Svensk förening för Obstetrik & Gynekologi

Arbets- & Referensgrupper (ARG) rapportserie

Följande publikationer i serien har utgivits:

- Nr 1* **Perinatologi. Problem vid underburenhet: IRDS prenatal risk-bedomning, profylax och behandling**
(ARG för Perinatologi 1980)
- Nr 2* **Sexuell olust hos kvinnan**
(ARG för Psykosocial Obstetrik/ Gynekologi och Sexologi 1982)
- Nr 3* **Klimakteriet och dess behandling**
(ARG för Perimenopausala problem 1982)
- Nr 4* **Utredning av ofrivillig barnlöshet**
(ARG för Ofrivillig Barnlöshet 1983)
- Nr 5* **LGTI Lower Genital Tract Infections**
(ARG för Gynekologiska Infektioner 1983)
- Nr 6* **Förebyggande Gynekologisk Hälsokontroll**
(ARG för Gynekologisk Hälsovård 1983)
- Nr 7* **Behandling av Cervixcancer stadium IB och IIA**
(ARG för Gynekologisk Tumörkirurgi 1984)
- Nr 8* **Urininkontinens hos kvinnan**
(ARG för Urogynekologi 1985)
- Nr 9* **Kejsarsnitt**
(ARG för Perinatologi 1985)
- Nr 10* **Prematur vattenavgång**
(ARG för Perinatologi 1986)
- Nr 11* **Genitala Chlamydia-infektioner**
(ARG för Gynekologiska Infektioner, Familjeplanering & Ungdomsgynekologi 1986)
- Nr 12* **Behandling av ofrivillig barnlöshet**
(ARG för Ofrivillig Barnlöshet 1986)
- Nr 13* **Infektioner i kvinnans nedre genitalvägar**
(ARG för Obstetriska och Gynekologiska Infektioner 1987)
- Nr 14* **Ultraljudsmanual i Obstetrik och Gynekologi**
(ARG för Ultraljudsdiagnostik 1988)
- Nr 15* **Manliga orsaker till ofrivillig barnlöshet**
(ARG för Ofrivillig Barnlöshet 1988)
- Nr 16* **Ovarialcancer**
(ARG för Gynekologisk Tumörkirurgi 1988)
- Nr 17 **Prolaps**
(ARG för Urogynekologi 1989)
- Nr 18* **Barriärmetoder som skydd mot STD och oönskad graviditet**
(ARG för Tonårsgynekologi, Familjeplanering, Gynekologisk Hälsokontroll, Obstetriska & Gynekologiska Infektioner samt Psykosocial Obstetrik, Gynekologi & Sexologi 1989)
- Nr 19* **Infektioner under graviditet**
(ARG för Obstetriska & Gynekologiska Infektioner 1990)
- Nr 20* **Tonårsgynekologi**
(ARG för Tonårsgynekologi 1991)
- Nr 21* **Hälsoövervakning vid normal graviditet**
(ARG för Mödrahälsovård 1991)
- Nr 22* **Gynekologisk ultraljudsdiagnostik**
(ARG för Ultraljudsdiagnostik 1992)
- Nr 23* **Kroniska smärttillstånd inom gynekologin**
(ARG för Psykosocial Obstetrik & Gynekologi samt Sexologi 1992)
- Nr 24* **Utredning och behandling av ofrivillig barnlöshet**
(ARG för Ofrivillig Barnlöshet 1993)
- Nr 25* **Klimakteriet och dess behandling**
(ARG för Klimakteriella Problem 1993)
- Nr 26* **Cancer corporis uteri. Diagnostik och behandling**
(ARG för Gynekologisk Tumörkirurgi 1994)
- Nr 27* **Abort i Sverige**
(ARG ad hoc för Abortvård 1994)
- Nr 28 **Sexuella övergrepp mot barn och ungdomar**
(ARG för Psykosocial Obstetrik & Gynekologi samt Sexologi 1994)
- Nr 29* **Komplikationer vid Obstetrisk och Gynekologisk kirurgi**
(ARG för Urogynekologi och Vaginal kirurgi 1995)
- Nr 30* **Genitala infektioner hos kvinnan**
(ARG för Obstetriska och Gynekologiska Infektioner 1996)
- Nr 31* **Assisterad befruktning och preimplantatorisk diagnostik i Sverige**
(ARG för Ofrivillig Barnlöshet 1996)
- Nr 32* **Gynekologisk endoskopi, del 1**
(ARG för Gynekologisk Endoskopi 1996)
- Nr 33* **Sexologi ur gynekologisk synvinkel**
(ARG för Psykosocial Obstetrik, Gynekologi & Sexologi 1996)
- Nr 34* **Att förebygga cervixcancer**
(ARG för Förebyggande Gynekologisk Hälsokontroll 1997)
- Nr 35* **Neonatal asfyxi**
(ARG för Perinatologi i samarbete med Sektionen för Neonatologi, Svenska Barnläkarföreningen och Svensk Förening för Perinatalmedicin 1997)
- Nr 36* **Obstetriskt ultraljud**
(ARG för Ultraljudsdiagnostik 1997)
- Nr 37* **Ofrivillig barnlöshet**
(ARG för Ofrivillig Barnlöshet 1998)
- Nr 38* **Substitutionsbehandling i klimakteriet - aktuella synpunkter**
(ARG för Klimakteriella Problem 1998)
- Nr 39* **Kvinnlig urininkontinens. Utredning och behandling**
(ARG för Urogynekologi och vaginal kirurgi 1998)
- Nr 40* **Ungdomsgynekologi**
(ARG för Tonårsgynekologi 1999)
- Nr 41* **Cancer, Graviditet och Fertilitet**
(ARG för Gynekologisk Tumörkirurgi 1999)

Svensk förening för Obstetrik & Gynekologi

Arbets- & Referensgrupper (ARG) rapportserie

Fortsättning från föregående sida.

- Nr 42 **Gynekologisk Ultraljudsdiagnostik**
(ARG för Ultraljudsdiagnostik 2000)
- Nr 43 **Infektioner hos gravida kvinnor**
(ARG för Gynekologiska Infektioner 2000)
- Nr 44 **Vulvacancer**
(ARG för Gynekologisk Tumörkirurgi 2000)
- Nr 45 **Gynekologisk Endoskopi - Del 2**
(ARG för Gynekologisk endoskopi 2001)
- Nr 46 **Anal inkontinens hos kvinnor. Utredning och behandling**
(ARG för Urogynekologi och Vaginal Kirurgi i samarbete med Svensk Förening för Kolorektal Kirurgi 2001)
- Nr 47 **Intrauterin fosterdöd**
(ARG för Perinatologi 2002)
- Nr 48* **Vulvasjukdomar**
(ARG för Vulva 2003)
- Nr 49* **Hemostasrubbningar inom obstetrik och gynekologi**
(ARG för Hemostasrubbningar 2004)
- Nr 50 **Metodbok för evidensbaserad obstetrik och gynekologi**
(ARG för Evidensbaserad Medicin 2004)
- Nr 51 **Förlossningsrådsåla**
(ARG för Psykosocial Obstetrik och Gynekologi samt Sexologi, Perinatologi samt MÖL-gruppen 2004)
- Nr 52 **Perinatalt omhändertagande vid extrem underburenhet**
(ARG för Perinatologi i samarbete med Sektionen för Neonatologi, Svenska Barnläkarföreningen och Svensk Förening för Perinatalmedicin 2004)
- Nr 53 **Brösten**
(ARG för Brösten 2005)
- Nr 54 **Inducerad abort**
(FARG för Familjeplanering 2006)
- Nr 55 **Obstetriskt ultraljud**
(ARG för Ultraljudsdiagnostik 2007)
- Nr 56 **Endometrios**
(ARG för Endometrios 2008)
- Nr 57 **Asfyxi och neonatal HLR**
(ARG för Perinatologi i samarbete med Sektionen för Neonatologi, Svenska Barnläkarföreningen och Svensk Förening för Perinatalmedicin 2008)
- Nr 58 **Polycystiskt ovarialsyndrom (PCOS)**
(ARG för Endokrinologi 2008)
- Nr 59 **Mödrhälsovård, Sexuell och Reproduktiv Hälsa**
(Intressegruppen för Mödrhälsovård inom SFOG och Samordningsbarnmorskorna inom SBFi samarbete med MödraBarnhälsovårdspeskykologernas Förening 2008)
- Nr 60 **Prolaps**
(ARG för Urogynekologi och Vaginal Kirurgi 2008)
- Nr 61 **Hysterektomi vid icke-maligna tillstånd**
(Svensk förening för Obstetrik och Gynekologi 2009)
- Nr 62 **Barnafödande och psykisk sjukdom**
(ARG för Psykosocial Obstetrik och Gynekologi samt Sexologi 2009)
- Nr 63 **Cervixcancerprevention**
(ARG för Cervixcancerprevention 2010)
- Nr 64 **Ofrivillig barnlöshet**
(ARG för Ofrivillig Barnlöshet 2010)
- Nr 65 **Kejsarsnitt**
(ARG för Perinatologi 2010)
- Nr 66 **Hysteroskopi**
(ARG för Minimalinvasiv Gynekologi 2010)
- Nr 67 **Hormonbehandling i klimakteriet**
(ARG för Endokrinologi 2010)
- Nr 68 **Hemostasrubbningar inom obstetrik och gynekologi**
(ARG för Hemostasrubbningar 2012)
- Nr 69 **Sexuell och reproduktiv hälsa hos ungdomar**
(ARG för Tonårsgynekologi 2013)
- Nr 70 **Asfyxi och neonatal HLR**
(ARG för Perinatalmedicin 2013)
- Nr 71 **Vulvovaginala sjukdomar**
(ARG för Vulvasjukdomar 2013)
- Nr 72 **Preeklampsi**
(ARG för Perinatologi 2014)
- Nr 73 **Obstetriskt ultraljud**
(ARG för Ultraljudsdiagnostik 2014)
- Nr 74 **Graviditetsimmunisering**
(ARG för Perinatologi 2015)

Publikationerna kan beställas via hemsidan:
www.sfog.se/start/arg-rapporter
SFOG-kansliet, Drottninggatan 55, 2 tr, 111 21 Stockholm



ISSN 1100-438X