



SVENSK FÖRENING FÖR OBSTETRIK OCH GYNEKOLOGI
ARBETS- OCH REFERENSGRUPP
FÖR

PERINATOLOGI

Graviditetsimmunisering

Rapport nr 82
2023

Arbets- och Referensgruppen för Perinatologi

Nr 82
2023

Graviditetsimmunisering

Författare:

Agneta Wikman, Klinisk immunologi och Transfusionsmedicin, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Ajlana Mulic-Lutvica Obstetrik och Gynekologi, Akademiska Sjukhuset, Uppsala

Aseel Alshamari, Klinisk immunologi och Transfusionsmedicin, Universitetssjukhuset Örebro

Cecilia Pardi, Transfusionsmedicin, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Eleonor Tibblad, Centrum för Fostermedicin, ME Graviditet och Förlossning, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Emöke Deschmann, ME Neonatologi, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Erika Timby, Kompetenscentrum för mödra- och barnhälsovård, Region Västerbotten

Fredrik Ahlsson, Neonatologi, Akademiska Barnsjukhuset, Uppsala

Gunilla Ajne, ME Graviditet och Förlossning, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Jens Kjeldsen-Kragh, Klinisk immunologi och Transfusionsmedicin, Medicinsk service, Region Skåne och Laboratoriemedisin, Universitetssykehuset Nord-Norge

Kajsa Bohlin, ME Neonatologi, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Maria Lundgren, Klinisk Immunologi och Transfusionsmedicin, Skånes
Universitetssjukhus, Lund

Miodrag Palfi, Klinisk immunologi och Transfusionsmedicin, Universitetssjukhuset i Linköping

Nicholas Holthuis, Laboratoriemedicin, Blekingesjukhuset, Karlskrona

Per Odelberg-Johnson, neonatal-IVA, Kronprinsessan Viktorias barn och Ungdomssjukhus, Linköping

Sara Alson, Kvinnokliniken, Skånes Universitetssjukhus, Malmö

Sara Carlhäll, Kvinnokliniken, Universitetssjukhuset i Linköping

Ylva Carlsson, Kvinnokliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Åsa Hellberg, Klinisk immunologi och Transfusionsmedicin, Skånes universitetssjukhus, Lund

Redaktör: ARGUS Kerstin Nilsson, Örebro

Layout: Moniqa Frisell

Tryck: Elanders AB

Jävsdeklarationer i sammandrag

Agneta Wikman	Föreläsarvode från Vifor Pharma och Pharmacosmos.
Ajlana Mulic-Lutvica	Jäv saknas.
Aseel Alshamari	Jäv saknas
Cecilia Pardi	Jäv saknas
Eleonor Tiblad	Medlem i Advisory Board för Janssen Pharmaceuticals. Huvudprövare i Sverige för studie sponsrad av Janssen Pharmaceuticals.
Emöke Deschmann	Jäv saknas.
Erika Timby	Jäv saknas.
Fredrik Ahlsson	Ansvarig prövare i Uppsala för studie sponsrad av Prolacta.
Gunilla Ajne	Föreläsarvode Norgine samt ersättning som medicinsk konsult för patientbroschyr Sandoz AB.
Jens Kjeldsen-Kragh	Konsult åt Rallybio IPA. Tidigare forskningschef Prophylax AS. Konsult åt Glycorex Transplantation AB. Äger aktier i Prophylax Holding AS.
Kajsa Bohlin	Jäv saknas.
Maria Lundgren	Jäv saknas.
Miodrag Palfi	Jäv saknas.
Nicholas Holthuis	Jäv saknas.
Per Odelberg-Johnson	Jäv saknas.
Sara Alson	Jäv saknas.
Sara Carlhäll	Jäv saknas.
Ylva Carlsson	Medverkar i studier sponsrade av ThermoFischer, Roche och Perkin Elmer. Delad huvudprövare för OPTION – heminduktionsstudien, där Norgine och Coloplast är involverade.
Åsa Hellberg	Inga jäv

*detaljerade jävsdeklarationer kan erhållas från SFOG

Innehåll

Förkortningar	4
Förord	5
1. Historik	7
2. Erythrocytimmunisering och hemolytisk sjukdom hos foster och nyfödd – en introduktion	9
3. Epidemiologi och blodgruppssystem.....	11
4. Laboratoriediagnostik	17
5. Screening under graviditet	21
6. RhD-profylax	27
7. Övervakning vid erythrocytimmunisering.....	35
8. Behandling under graviditeten.....	43
9. Förlossning.....	47
10. Neonatal handläggning vid hemolytisk sjukdom.....	49
11. Fetal Neonatal Alloimmun Trombocytopeni.....	63
Appendix 1. Rekommendation Mödravårdsscreening	69
Appendix 2. Övervakning vid erythrocytimmunisering.....	70
Appendix 3. Referenskurva Doppler MCA PSV.....	71
Appendix 4. Patientinformation Erythrocytimmunisering under graviditet.....	72
Appendix 5. Patientinformation RhD profylax	76

Förkortningar

AHG	Anti Human Globulin	MAIPA.	Monoclonal Antibody-specific Immobilization of Platelet Antigen
AMIS	Antibody Mediated Immune Suppression	MCA	Ateria cerebri media
BAS test.	Blodgruppskontroll och Antikroppsscreening = förenlighetsprövning	MG test	Mottagar-Givar test
BPD	Biparietal diameter	MR	Magnetresonans tomografi
CTG	Cardiotokografi	NICE	National Institute of Clinical Excellence
DAT	Direkt Antiglobulin Test	NIPD	Non-invasiv prenatal diagnostic
DIC	Disseminerad intravasal koagulation	PEG	Polyethylenglykol
DNA	Deoxyribonukleinsyra	PSV	Peak systolic velocity, maxhastighet
EDTA	Etylendiamintetraättisyra	RES	Retikuloendoteliala systemet
EVF	Erytrocytvolymfraction = hematokrit	Rh	Rhesus
FMB	Fetomaternell blödning	RT-PCR	Real Time Polymerase Chain Reaction
FNAIT	Fetal Neonatal Alloimmun Trombocytopeni	SNQ	Svenska Neonatala Kvalitetsregistret
GA	Gestationsålder	TPK	Trombocytpartikelkoncentration
GALD	Gestational Alloimmune Liver Disease		
Hb	Hemoglobin		
HDFN	Hemolytisk sjukdom hos foster och nyfödda		
HDN	Hemolytisk sjukdom hos nyfödd		
HLA	Human Leukocyte Antigen, vävnadsantigen		
HPA	Human Platelet Antigen		
IAT	Indirekt Antiglobulin Teknik		
ICH	Intrakraniell blödning		
Ig	Immunoglobulin		
ISBT	International Society for Blood Transfusion		
IUFD	Intrauterin fosterdöd		
IUT	Intrauterin blodtransfusion		
IVF	In Vitro Fertilisering		
IVIG	Intravenös gammaglobulin		
LISS	Lågjonlösning		

Förord

Den första ARG-rapporten Graviditetsimmunisering utgavs 2015 och har blivit en uppskattad och väl använd handbok i vården av dessa idag ovanliga graviditeter. Rapporten är ett resultat av ett mångårigt och nära samarbete mellan obstetrikere, fostermedicinare, neonatologer och transfusionsmedicinare från hela landet. Ett gott samarbete mellan samtliga dessa specialiteter krävs för bästa möjliga omhändertagande av immuniserade mödrar och deras barn. Allvarliga fall av erythrocytimmunisering blir färre och det är nödvändigt med nationellt samarbete för att både behålla och utveckla vår kunskap och kompetens.

Sedan föregående rapporters publicering har ytterligare framsteg gjorts i att öka vår kunskap inom området. Svenska studier har publicerats, vilka har utvärderat nyttan av kvantifiering vid RhD immunisering, perinatale risker för olika typer av erythrocytantikroppar, effekten av RhD profylax vid fullgången tid för att minska risken för RhD immunisering vid överburenhet, samt kartlagt incidensen av neonatal cholestas vid svår hemolytisk sjukdom hos foster och nyfödd (HDFN) och långtidsrisk för leversjukdom hos dess barn. Kritiska titernivåer för de allvarligaste erythrocytantikropparna har justerats i denna rapport.

Kvarstående utmaningar ligger i att säkerställa att vi inför effektiv och likvärdig mödra-

vårdsscreening för samtliga gravida i hela landet, där vi inte bara analyserar förekomst av erythrocytantikroppar i första trimestern, utan även i graviditetsvecka 27-29 hos samtliga gravida. RhD positiva kvinnor har samma risk som RhD negativa kvinnor att bilda andra erythrocytantikroppar än anti-D och detta kan ha klinisk betydelse för både mor och barn. Fetal RHD screening i maternell plasma med anti-D profylax till de som har ett RHD positivt foster är ännu inte implementerat i hela landet.

Screening för fetal neonatal alloimmun trombocytopeni kan inte införas förrän vi har bättre metoder att hitta de fall som har en ökad risk för blödningskomplikationer och en evidensbaserad profylax och/eller behandling för denna typ och immunisering. Inom detta fält pågår mycket forskning och utveckling och vi väntar oss ny kunskap inom de kommande åren. Kliniska studier av HPA-1a profylax preparat närmar sig.

Nya läkemedel prövas som behandling vid allvarlig graviditetsimmunisering, vilket kan innebära nya mindre invasiva möjligheter för behandling av svår HDFN med risk för fetal anemi i framtiden.

Det ska bli spännande att fortsätta att följa utvecklingen!

Redaktionsgruppen

Eleonor Tiblad, Gunilla Ajne, Agneta Wikman, Kajsa Bohlin Blennow

1. Historik

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

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

År 1901 beskrev immunologen Karl Landsteiner blodgruppssystemet ABO, samt närvaron i plasma av naturligt förekommande antikroppar (anti-A, anti-B) mot de antigen som saknas på erythrocyterna. Det tog sedan 25 år innan ytterligare blodgruppssystem kunde verifieras. Karl Landsteiner tilldelades Nobelpriset 1930 för upptäckten av ABO systemet.

År 1938 föreslog Ruth Darrow att patogenesen bakom erythroblastosis fetalis innefattade en produktion av maternella antikroppar riktade mot fetala blodgruppsantigen, samt att dessa antikroppar kunde transporteras via placenta till fostret. De specifika antikropparna påvisades med agglutinationsteknik hos en moder som fött ett dödfött barn. Teorin framfördes då att moderns immunisering var orsakad av en fetomaternal blodgruppsoför-

enlighet. År 1940 framställde Landsteiner-Wiener antikroppar mot Rhesus-apanas röda blodkroppar genom injektion på djur. Dessa antikroppar visade sig ha förmågan att agglutinera röda blodkroppar hos cirka 85 procent av kaukasier. Antikroppen benämndes anti-Rh och detta arbete ledde fram till upptäckten av Rh-systemet. Det dröjde dock fram till 1954 innan det definitivt kunde visas att det var läckage av Rh-positiva röda blodkroppar från fostret till modern som kunde orsaka Rhesus-immunisering och därpå följande antikroppspassage till fostret, med risk för utveckling av fetal anemi som i sin uttalade form ledde till erythroblastosis fetalis och hydrops fetalis.

Rh-systemet kan inte bara definieras som RhD positivt eller negativt, även om RhD är det kliniskt viktigaste antigenet. Inom Rh-systemet identifieras hela tiden nya undergrupper, och hittills har mer än 50 olika Rh-antigen beskrivits.

Nya blodgruppssystem har också successivt upptäckts genom att antikroppar påvisats hos gravida kvinnor (Kidd, Wright, Cromer m.m.) eller hos mottagare av blod i samband med transfusion (Kell, Duffy, Colton m.m.). Systemen har oftast namngivits efter de personer hos vilka antikropparna identifierats. Till exempel upptäcktes anti-K 1946 hos en patient vid namn Kelleher och anti-Jka 1951 hos en gravid kvinna (Mrs Kidd). Antikroppar riktade mot antigen ingående i många av dessa blodgruppssystem har visat sig kunna ge upphov till hemolytisk sjukdom hos foster och nyfödda (HDFN) och i allvarliga fall hydrops fetalis.

Hemolys hos fostret orsakar en bilirubinfrisättning till blodbanan (okonjugerat bilirubin). Detta bilirubin kan passera såväl placenta (till modern) som fostermembran i navelsträngen, men kan även via fostrets hud överföras till amnionvätskan. År 1961 introducerade Liley en metod för att genom bestämning av bilirubinhalten i fostervatten bedöma graden av hemolys hos fostret (1). Denna metod fick en stor genomslagskraft och fostervattenprov var under 50 år en standardmetod för att utvärdera immuniseringars svårighetsgrad. Numera har denna analysmetod utgått, eftersom andra metoder visat sig vara bättre för bedömning av graden av anemi hos fostret (blodflödeshastighetsmätning 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 (2). På 80-talet vidareutvecklades tekniken med cordocentes och intrauterina intravaskulära transfusioner (3). Forskning avseende screening, kvantifiering av anti-D och utvärdering av intravenös immunoglobulinbehandling vid erytrocytimmunisering har också bedrivits i Sverige (4-6). Det kunde visas att läckaget av fetalt blod till modern i de flesta fall skedde i samband med förlossningen, vilket ledde fram till att profylax mot RhD immunisering introducerades 1968, för att sedan införas generellt i Sverige 1969. Modern gavs en dos anti-D efter förlossningen av ett RhD positivt barn. Denna postnatala RhD profylax resulterade i en dramatisk sänkning av incidensen för RhD immunisering, från tidigare cirka 14 procent till 1-2 procent. Resterande RhD immuniseringar antogs bero på en erytrocytöverföring tidigare under sista trimestern och kunde därmed inte förebyggas med postnatalt tillfört anti-D. Genom att även införa antenatal RhD profylax i graviditetsvecka 28-30 blev det möjligt att ytterligare reducera incidensen till 0,2-0,3 procent. När det sedan också blev möjligt att under pågående graviditet bestämma fostrets RhD

genotyp genom analys av foster-DNA i moderns blod fanns förutsättningarna för att ge riktad antenatal RhD profylax endast till kvinnor med ett RhD positivt foster. Anti-D som används för RhD profylax utvinns från human plasma från RhD immuniserade plasmagivare. Anti-D har ännu inte kunnat framställas på konstgjord väg.

Referenser

- 1 Liley A. Liquor amnii analysis in the management of the pregnancy complicated by rhesus sensitization. *M J Obstet Gynecol.* 1961;82:1359-70.
- 2 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.
- 3 Stangenberg M, Selbing A, Lingman G, Westgren M. Rhesus immunization - new perspectives in maternal fetal medicine. *Gyn Obst Surv.* 1991, 4:189-195.
- 4 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.
- 5 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.
- 6 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 och hemolytisk sjukdom hos foster och nyfödd – en introduktion

Immunisering under graviditet kan ske när det föreligger en oförenlighet mellan moderns och fostrets blodgruppsantigen. Sensibilisering av moderns immunförsvar sker vanligtvis via läckage av fetala erythrocyter till moderns cirkulation, av mindre eller större volym. Störst risk föreligger i samband med förlossning eller placentakomplikation såsom avlossning eller manuell placentalösning, men mindre mängd läckage sker även normalt under graviditeten. Sensibilisering kan även ske vid inkompatibel blodtransfusion.

Antikroppar från modern av IgM klass passerar inte placenta, men det gör däremot antikroppar av IgG klass. De specifika maternella IgG-antikropparna transporteras aktivt över placenta till fostrets cirkulation (1). Där binder de till fostrets blodkroppsans antigen och det bildas ett immunkomplex (blodkroppsans antigen + 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 fagocytos och cellsönderfall (hemolys) och kan på sikt ge en fosteranemi. Mjälten kan bli avsevärt förstörd. Blodkroppssönderfallet 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 erythrocyter, stimulerar fostrets extramedullära blodnybildning i lever och placenta. Dessa organ producerar omogna erythrocyter, erythroblaster, därav den tidigare benämningen erythroblastosis fetalis. Situationen ställer ökade krav på fostrets leverfunktion. Levern har under fosterlivet en viktig erythropoetisk funktion. Sammantaget leder detta till risk för leverförstoring och hypoalbuminemi.

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

Den ökade bilirubinfrisättningen under fosterstadiet är inte skadlig tack vare passagen till moderns cirkulation, men efter födelsen kan en snabb bilirubinstegring ses hos barnet. Med en försämrad leverfunktion, nedsatt albuminproduktion och konjugeringsförmåga kan bilirubinkoncentrationen snabbt öka. Okonjugerat bilirubin är fettlösligt och därmed kraftigt neurotoxiskt. Med passage över blodhjärnbarriären sker en ackumulering i den grå substansen i centrala nervsystemet vilket kan leda till irreversibel neurologisk skada, bilirubin-encefalopati (kernicterus) (2).

Fetalt DNA kan med dagens teknik detekteras i maternellt blod redan efter tio graviditetsveckor hos mer än 99 procent av alla gravida och möjliggör därmed tidig bestämning av fetal blodgrupp (se kapitel 5).

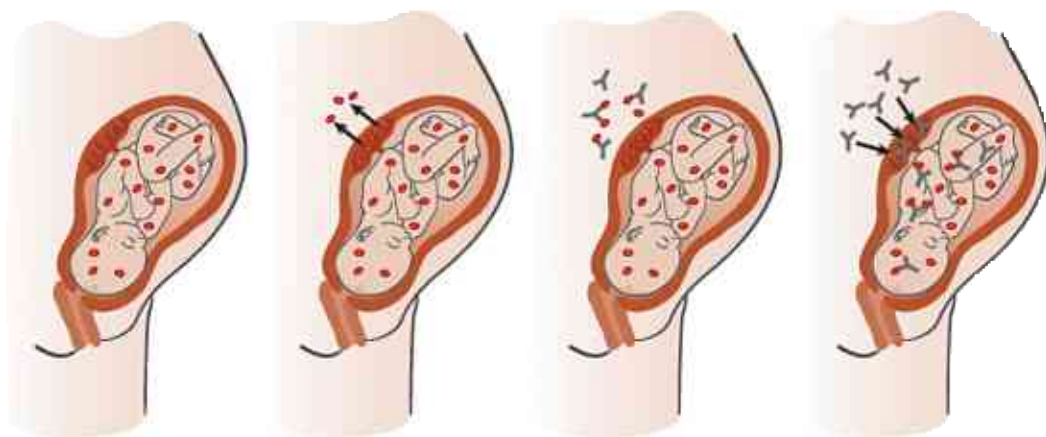
Även andra antikroppar mot blodceller, förutom erythrocytantikroppar, kan ha klinisk betydelse under graviditet både för modern och för fostret/barnet:

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

FAKTARUTA

- Erythrocytantikroppar av IgG klass transporteras aktivt över placenta och binder till fostrets blodkroppsansigen och det bildas ett immunkomplex (blodkroppsansigen + 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.
- Efter födelsen kan hyperbilirubinemi orsaka cerebral påverkan och i värsta fall bestående hjärnskada.

Figur 1. Patofysiologi vid erythrocyttimmunisering



Patofysiologi vid erythrocyttimmunisering. Copyright Jeanette Engqvist · illumedic.se

Referenser

1. Castleman JS, Kilby M. Red cell alloimmunization: A 2020 update. *Prenat Diagn.* 2020 Feb 28.
2. Ree IMC, Smits-Wintjens VEJ, van der Born JG et al. Neonatal management and outcome in alloimmune hemolytic disease. *Expert Rev Hematol.* 2017 Jul;10(7):607-616.

3. Epidemiologi och blodgruppsystem

Blodgruppsystem

Hittills har 39 (år 2022) olika blodgrupps-system med över 300 blodgruppsantigen identifierats. Det finns dessutom ytterligare antigen som inte tillhör något känt blodgrupps-system och som inte uppfyller de kriterier som finns för att uppnå blodgruppstatus. Dessa antigen har beroende på egenskaper samlats i kollektioner, högincidens- eller lågincidensantigen. Högincidensantigen – så kallade publika antigen – är sådana som förekommer med en högre frekvens än hos 90 procent av befolkningen. Lågincidensantigen – så kallade privata antigen – förekommer med en lägre frekvens än hos 1 procent av befolkningen. Ett blodgruppsystem utgörs av olika antigenvarianter av en viss molekyl på ytan av de röda blodkropparna. Ett blodgruppsystem inkluderar antigen som är producerade av olika alleler på samma eller näraliggande genetiska lokus. Antigen som inte uttrycks hos individen själv är främmande strukturer som identifieras av immunförsvaret och antikroppar kan bildas vid blodtransfusion, transplantation eller vid graviditet.

Terminologi

Ursprunget till benämningen av blodgruppsantigen och blodgruppsystem varierar, t.ex. används bokstavsterminologi baserad på ordningen för upptäckt (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-blodgruppsystemet) eller efter blodtransfusion (t.ex. Fya i Duffy-blodgruppsystemet).

För att standardisera nomenklaturen har en numrerad ISBT (International Society for Blood Transfusion) nomenklatur som kontinuerligt uppdateras införts (www.isbtweb.org/working-parties/red-cell-immunogenetics-and-blood-group-terminology).

Uttryck av blodgruppsantigen

En del blodgruppsantigen är inte fullt utvecklade hos fostret/barnet under graviditeten eller strax efter födelsen som till exempel (1, 2):

- Svagare än normalt antigen; A, B, H, P1, Lua, Lub, Yta.
- Mycket svaga eller frånvarande (inte utvecklade) antigen; Vel, Lea/Leb, Ch/Rg, Sda.

Antigen i blodgruppsystemen Rh, Kell, MNS, Kidd, Dombrock med flera är tidigt utvecklade och uttrycks redan under fosterstadiet (1). Antigen inom blodgruppsystemet Duffy blir normalt uttryckta cirka 12 veckor efter födelsen (2).

Blodgruppsantigen uttrycks varierande vid olika etnicitet t.ex. U, Cra, Duffy och K. I fallen där det är ett högincidensantigen som saknas i t.ex. en afrikansk befolkning, kan detta ge upphov till erytrocytantikroppar mot allt blod från blodgivare med svenskt ursprung, vilket kan medföra svårigheter att hitta kompatibelt blod för transfusion.

Genomisk typning av blodgruppsantigen

Typning av antigen har hittills mest baserats på serologiska metoder med monoklonala eller humana polyklonala reagens. För rutinmässig

blodgruppering och typning av blodgruppsantigen är serologisk typning vanligtvis tillräckligt, men vid oklara resultat och misstanke på vissa antigenvarianter bör genomisk typning användas. Det finns dessutom identifierade blodgruppsantigen som inte kan bestämmas med serologiska reagens (3). RhD antigenet har många varianter eller polymorfismer, särskilt i afrikansk befolkning, vilka kan orsaka immunisering och som därmed är viktiga att identifiera. Det finns flera kommersiella genotypningsanalyser tillgängliga som kan användas för att typa vanliga antigen, men i oklara fall bör sekvensering utföras.

Erythrocytantikroppar

Immunisering under graviditeten sker på grund av att fetala celler kommer in i moderns cirkulation, framför allt via fetomaternal blödning (4). Om immunförsvaret bildar antikroppar utan någon tydlig "immuniseringshändelse" kallas antikropparna för "naturligt förekommande", t.ex. anti-A, anti-B och anti-A,B inom ABO-systemet, anti-P1, anti-M med flera. Dessa antikroppar är vanligen av IgM klass (eller en blandning av IgM och IgG) och de reagerar sällan vid +37 °C samt saknar oftast klinisk betydelse för det väntade barnet eftersom det bara är IgG som aktivt transporteras via placenta från modern till fostret (5). De kliniskt viktiga antikroppar som bildas efter immunisering via blodtransfusion eller graviditet är av IgG klass och reagerar vid +37 °C. Gravida kvinnor kan ha erythrocytantikroppar i sin plasma som inte orsakar klinisk hemolytisk sjukdom hos foster och nyfödda (HDFN.) Ibland kan de ändå ge upphov till en positiv direkt antiglobulin test (DAT) hos barnet.

Prevalensen av erythrocytantikroppar hos gravida kvinnor i Sverige är cirka en procent, varav cirka hälften uppskattas ha klinisk relevans. Ungefär 13 procent av immuniseringarna har utgjorts av anti-D, tolv procent av anti-c och anti-K och resten av andra erythrocytantikroppar (6). Med introduktion av nationell rutinmässig antenatal anti-D profylax så förväntas andelen RhD immuniseringar minska.

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 jämförbara länder som Storbritannien och Frankrike är den perinatale mortaliteten till följd av HDFN uppskattad till 2-6/100 000 förlossningar (7). Det finns inte tillförlitliga data på hur många nyfödda barn som behöver vård på grund av HDFN då diagnossättningen inte är konsekvent.

ABO systemet

Anti-A och anti-B är naturligt förekommande antikroppar som kan orsaka hemolytisk sjukdom tidigt efter födelsen, men inte under fosterlivet. 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 i utveckling av A och/eller B-antigen och att antigenen oftast är svagt uttryckta. Dessutom kan lösliga A och/eller B-substanser hos fostret och ABO-antigen som uttrycks på vävnader binda respektive antikroppar och därmed indirekt "skydda" erythrocyterna från hemolys. Ljusbehandling, och i sällsynta fall blodbyte, kan vara indicerat efter förlossningen.

Rh systemet

Hittills har 55 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. Bland blodgruppsserologer används ofta också Wieners system (från 1944) för att beskriva Rh-fenotyperna. Numera används även ISBT terminologi med numrering av RH-alleler baserat på genomisk typning (Tabell 1).

RHD genen kodar för D-antigenet och avsaknad av genen innebär att man är RhD

negativ. RHCE-genen kodar för en kombination av antigenen C eller c och E eller e. De vanligaste haplotyp (antigen)- kombinationerna är CDe (42 procent), c(d)e (37 procent) och cDE (14 procent) i kaukasisk befolkning (2). I afrikansk befolkning har 95 procent RHD genen, och typas RhD positiva. Dock finns i den gruppen många varianter av RHD genen, där en del individer kan bilda anti-D. Av de fem procent som typas RhD negativa har många en tyst gen, vilket betyder att RhD antigenet inte uttrycks. Den vanligaste tysta genen i afrikansk befolkning är pseudogenen (RHD*08N.01) men även hybridalleler (RHD CE-D) förekommer. De som påvisas ha en pseudogen eller andra varianter av RHD genen ska betraktas som RhD negativa vid transfusion och graviditet. De som typas som RhD svaga (weak D) med genomisk typ Dw 1-3 kan betraktas som RhD positiva, få RhD positivt blod vid transfusion och behöver ej behandlas med RhD profylax vid graviditet (8).

Tabell 1. Terminologi

Fisher&Race	Wiener	Antigen
Dce	R1	C, D, e
DcE	R2	c, D, E
DCE	Rz	C, D, E
dce	r	c, e
dCe	r'	C, e
dcE	r''	c, E
dCE	ry	C, E
avsaknad av D genen skrivs som d		

Antigen	Allelnamn
D	RHD*01
D-	RHD*01N
ce	RHCE*01
Ce	RHCE*02
cE	RHCE*03
CE	RHCE*04

Ungefär 15 procent av alla gravida i Sverige är RhD negativa och 60 procent av dem kommer att få RhD positiva barn, beroende på barnafaderns blodgrupp.

RhD immunisering orsakar de allra flesta svåra fallen 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 bör man misstänka anti-G (G-antigenet finns bara hos D-positiva och/eller C-positiva personer). Kombinationen av anti-D samt anti-C kan efter flera adsorptioner/elueringar visa förekomst av följande antikroppar (9):

- Anti-D + C
- Anti-D + C + G
- Anti-D + G
- Anti-C + G

Om anti-C + G påvisas (utan anti-D) bör den gravida RhD negativa kvinnan få RhD profylax om fostret/det nyfödda barnet är RhD positivt. Detta för att förhindra RhD 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 en synergistisk effekt föreligga avseende HDFN (10, 11).

Kell-systemet

Hittills har 36 antigen identifierats inom Kell-systemet där anti-K har störst klinisk betydelse. Antikroppen kan orsaka svår fetal anemi och i allvarliga fall intrauterin fosterdöd. Anti-K kan hämma hematopoesen och även ge pancytopeni. Det gör Kell-immunisering extra allvarlig och anti-K kan orsaka hydrops fetalis och intrauterin död tidigt i graviditeten, även vid låga titrar (12). Detta har också beskrivits, i mycket sällsynta fall, för anti-Kpa (13), som dock oftast betraktas som en ofarlig antikropp. 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 orsakad av blodtransfusion.

Tabell 2. Blodgruppsystem och immunantikroppar i relation till risk i samband med graviditet.

Antikroppar som kan orsaka svår HDFN					
<i>Blodgruppsystem</i>	<i>Anti-</i>				
Rh	D				
Rh	c				
Kell	K				

Antikroppar som kan orsaka HDFN och/eller positiv DAT						
<i>Blodgruppsystem</i>	<i>Anti-</i>					
Colton	Coa**	LW	LW ^{ab**}		Rh32	
	Co ^{3**}	MNS	En ^{a**}		Rh42	
Cromer	Cr ^a / Tc ^{a*} , **		Far		Rh46	
Diego	Dj ^a		Dantu*		STEM	
	Di ^{b**}		ERIK*		Tar	
	ELO		Hil	Scianna	Sc2	
	Fr ^{a*}		Hut		Rd	
	Wr ^a		M	Vel	Vel**	
Cartwright	Wr ^{b*}		Mj ^a			
	Yt ^{a*} , **		Mt ^a			
	Yt ^{b*}		MUT			
Dombrock	Gy ^a /Hy ^{a*} , **		Mur			
	Jo ^{a*} , **		M ^v			
Duffy	Fy ^a		N			
	Fy ^b		S			
	Fy3**		s			
Gerbich	Ls ^a		sD			
	Ge**		U**			
GLOB	P**		Vw			
JR	Jr ^{a**}	P1PK	PP1P ^{k**}			
Kell	Js ^a	Rh	Bea			
	Js ^{b**}		C			
	k**		Ce			
	Kp ^a		CW			
	Kp ^{b**}		CX			
	K11**		ce (f)			
	K12		DW			
	K22*, **		E			
	K23*		EW			
	K24*		Evans			
	Ku**		e			
	Ul ^a		G			
	Kidd	JK ^a		Go ^a		
		JK ^b		Hr0**		
		Jk3**		HOFM		
Lan	Lan**		LOCR			
Lutheran	Lu ^{a*}		Riv			
	Lu ^{b*} , **		Rh29**			

Antikroppar som kan orsaka tidiga missfall

GLOB P**

P1PK PP1P^{k**}

Antikroppar mot antigen oberoende av känt blodgruppsystem

Ai^{a**}

Bi

By*

E^{a*}, **

E^{b*}

HJK

HOFM

JFV

JONES

Kg

Li^a

MAM**

RASM*

Re^{a*}

EIT

SARA

Antikroppar som inte rapporterats orsaka HDFN

Chido/Rodgers Ch

Rg

H H

I I

i

Indian In^a

In^b

Knops Kn^a

Kn^b

Lewis Le^a

Le^b

P1PK P1

SID Sd^a

Xg Xg^a

FAKTARUTA

- Prevalensen av erythrocytantikroppar under graviditet är ca 1 procent, varav de i cirka hälften av fallen bedöms kunna ha klinisk relevans.
- Det finns hittills (år 2022) 39 kända blodgruppsystem med över 300 blodgruppsantigen. Det finns dessutom många andra antigen som inte tillhör något känt blodgruppsystem.
- Variationen i förekomst av blodgruppsantigen är stor och beroende av etnicitet.
- Ungefär 15 procent av alla gravida kvinnor är RhD negativa (kaukasisk befolkning) och i 60 procent av fallen kommer de att bära RhD positiva foster.
- RhD immunisering orsakar de allra flesta svåra fall av HDFN följt av Kell-immunisering och Rhc-immunisering.
- En del antikroppar som bildas under graviditeten kan leda till stora svårigheter att hitta kompatibelt blod till foster/barn/mor och blod måste därför beställas i god tid före eventuell blodtransfusion.

*Kan orsaka positiv DAT men ingen klinisk HDFN.

** Högincidensantigen: kan vara ett stort problem att hitta kompatibelt blod, blod måste beställas i god tid före planerad transfusion.

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

Referenser

1. de Haas M, Thurik FF, Koelewijn JM, van der Schoot CE. Hemolytic disease of the fetus and newborn. *Vox Sang* 2015; 109: 99-113.
2. Reid ME, Lomas-Francis C, Olsson ML. *The Blood group Antigen Facts Book, Third Edition*, 2012. Elsevier Ltd
3. Westhoff C. Blood group genotyping. *Blood* 2019; 133: 1814-1820.
4. Issitt PD, Anstee DJ. *Applied blood group serology*. 4th ed. Montgomery Scientific Publication; 1989; 1047.
5. Palfi M, Selbing A. Placental transport of maternal immunoglobulin IgG. *Am J Reprod Immunol*. 1998 Jan; 39(1):24-6.
6. 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:e27619.
7. Tiblad E. *New Strategies to Prevent fetal and Neonatal Complications in Rhesus D Immunization*. Thesis for doctoral degree. Karolinska Institutet 2012.
8. Flegel WA, Denomme GA, Queenan JT et al. It's time to phase out "serologic weak D phenotype" and resolve D types with RHD genotyping including weak D type 4. *Transfusion* 2020; 60:855-859.
9. 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.
10. 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.
11. Liu S, Ajne G, Wikman A et al. Management and clinical consequences of red blood cell antibodies in pregnancy: A population-based cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021;00:1-10.
12. 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.
13. 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 och antikroppsscreening vid graviditet

Vid provtagning på mödravårdscentralen för blodgruppering ingår alltid bestämning av ABO och RhD samt antikroppsscreening. Syftet är att identifiera RhD negativa kvinnor som kan bli aktuella för RhD profylax samt att i tid upptäcka kliniskt signifikanta antikroppar mot erytrocytantigen, som kan påverka fostret och det nyfödda barnet och eventuellt orsaka problem vid behov av blodtransfusion till modern eller barnet.

Provet tas vid första besöket eller andra besöket på mödravårdscentralen. Antikroppsscreening rekommenderas att upprepas på alla gravida kvinnor i graviditetsvecka 27-29. För RhD negativa kvinnor bör provet tas så nära som möjligt, innan RhD profylax ges.

Vid antikroppsscreening analyseras den gravida kvinnans plasma mot två till fyra testceller som är speciellt utvalda för att täcka alla kliniskt relevanta erytrocytantigen. Screening görs med indirekt antiglobulinteknik (IAT) i lågjonlösning (LISS) för att påvisa eventuella IgG-antikroppar mot erytrocytantigen, som kvinnan kan ha bildat vid tidigare graviditet eller efter blodtransfusion. Analysen kan utföras med mikrokolonn, solid phase eller rörteknik. 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 god kunskap om de använda analyserna ska finnas.

Antikropspsidentifiering

Vid positiv antikroppsscreening görs en antikropspsidentifiering och vid konstaterad erytrocyttimmunerisering 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 cellfritt foster-DNA ur kvinnans blod och analyserar det för att påvisa en gen som kvinnan själv 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 som bestäms utifrån antikroppens specificitet, immuniseringens svårighetsgrad, tidigare immunisering och fostrets förväntade fenotyp/genotyp. Om fostret saknar det aktuella antigenet begärs inget ytterligare kontrollprov utöver det prov som bör ingå i screening i graviditetsvecka 27-29.

För antikropspsidentifiering används oftast primärt samma metod som vid screening men med utökad 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 RhD profylax från ett immun anti-D. Anti-D efter RhD profylax kan påvisas upp till tre månader efter att den tillförts och har initialt en titer på cirka 4,

som successivt klingar av. Om det inte går att konfirmera om det är en immunisering eller passiva antikroppar efter en RhD-profylax som påvisats, så ska RhD profylax rekommenderas på sedvanlig indikation (1). Vid tveksamhet bör man inte svara immun-anti-D, då det kan medföra att kvinnan inte behandlas med RhD 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 27-29 för att påvisa eventuella nyttillkomna antikroppar.

Titerbestämning och kvantifiering

Semikvantitativ titerbestämning görs med IAT/LISS-teknik med mikrokolonnteknik eller rörteknik. Plasman späds i en geometrisk spädningsserie 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 tydlig positiv reaktion (en 1+ reaktion), exempelvis spädnings 1/64 ger titer 64 (10, 11,12).

En kritisk titer kan variera beroende på teknik och antikroppsspecificitet, men är vanligen 64, med reservation för anti-K och anti-c som kan ge en allvarlig immunisering vid lägre titer. Då titern påverkas av testcellens antigen-upsättning är det viktigt att samma testcell används varje gång. För signifikant titerförändring krävs minst två titerstegs förändring. Numera görs tritring ofta automatiserat, på blodgrupperinstrument.

Kvantifiering av anti-D kan göras med flödescytometrisk teknik eller med autoanalyser. Kvantifiering görs mot en standardkurva med en känd koncentration och anges i IU/mL eller µg/mL. En studie utförd 2018 av Wikman et al visade att anti-D-kvantifiering är likvärdig med anti-D-titer när det gäller detektion av kritisk antikropps nivå och efterföljande övervakning med ultraljudsmätning av blodflödes hastighet i fostrets a. cerebri media för att följa upp graviditetsimmunisering (2). Kvantifiering av anti-D är tids- och resurskrävande och

kan inte göras akut, och rekommenderas därför inte längre i rutindiagnostik.

Direkt antiglobulin test

Direkt antiglobulin test (DAT) utförs vid blodgruppering på spädbarn eller vid misstanke om HDFN med syftet att påvisa om erytrocyt-antikroppar är bundet till barnets blodkroppar in vivo. Testet kan utföras automatiserat eller manuellt med mikrokolonnteknik eller med rörteknik med anti-human globulin- AHG eller anti-IgG som sätts till de röda blodkropparna. Positiv DAT hos ett nyfött barn betyder att IgG från modern passerat över placenta till barnet och bundit till barnets röda blodkroppar. Antikropparna kan vara ABO-antikroppar, immunantikroppar eller profylax anti-D som modern fick i slutet av graviditeten. Positiv DAT p.g.a. ABO-antikroppar eller immunantikroppar kan innebära en ökad risk för hemolytisk sjukdom medan svag DAT-positivitet p.g.a. profylax anti-D är ofarligt.

Molekylärbiologisk diagnostik

Genotypning av fostrets blodgruppsantigen är indicerat vid potentiellt allvarliga immuniseringar (3). 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 (4)), d.v.s. cellfritt fosterDNA extraheras ur ett blodprov från den gravida kvinnan. Analysen kan utföras med olika PCR metoder. RHDgenen som består av över 400 baspar kan påvisas tidigt, med säker diagnostik från graviditetsvecka 10, medan typning av generna RHCE (övrige Rh antikroppar, t.ex. anti-c, -C, -E) och KEL (anti-K) som ofta har ett baspars skillnad mellan alleler måste göras lite senare (graviditetsvecka 12-16) för säker diagnostik. För att uppnå en säker diagnostik av RHDgenen rekommenderades initialt att man skulle använda kombi-

nationer 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 (5).

Fetal typning av RHD utförs på de flesta regionblodcentraler, RHc i Lund och KEL i Bristol och Amsterdam, men metoder är under utveckling och kommer sannolikt bli tillgängliga på fler laboratorier. För instruktion om provtagningen kan närmaste universitetslaboratorium kontaktas.

RhD negativ BAS-test för gravida som fått RhD profylax

Alla RhD negativa kvinnor som bär på ett RhD positivt foster, där immunisering mot anti-D inte har kunnat påvisas, ges antenatal RhD profylax i graviditetsvecka 28-30. Det medför dock att BAS-test (Blodgruppskontroll och antikroppsscreening = förenlighetsprovning) kan bli positivt. Det finns därför ett behov av RhD negativa BAS-testceller för att minska antalet positiva BAS-tester, efterföljande serologiska utredningar och för att spara tid i samband med reservation av blod. Enbart RhD negativt blod får lämnas ut på ett RhD negativt BAS-test. Alternativt kan man testa kvinnans plasma mot RhD negativ minipanel eller MG (mottagar-givar test) testa blod i förväg.

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 (6). I metoden används antikropp riktad mot fetalt hemoglobin (HbF), som finns i de röda blodkropparna hos fostret och i små halter även i de röda blodkropparna hos vuxna (så kallade F-celler). Ofta används en kombination med ytterligare en antikropp riktad mot karbanhydras (CA), ett

enzym som endast finns i röda blodkroppar hos vuxna och i fosterceller i ett mycket sent stadium. Detektionsgränsen är ca 1 mL fetalt blod i mammans cirkulation. Referensnivåer varierar mellan olika laboratorier. Analysen finns inte tillgänglig på alla laboratorier. Det lokala laboratoriet kan kontaktas för information om analysen och referensnivåer. Analysen bör oftast beställas med akutsvar för att man ska få svaret inom rimlig tid kliniskt.

Funktionella tester

Vid förekomst av en ovanlig antikropp där den kliniska betydelsen är okänd eller varierande, kan in vitro tester 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) - mäter fagocytos av sensibiliserade erythrocyter av monocyter från perifert blod (7).
- Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity (ADCC) - mäter den antikroppsmedierade frisättningen av inmärkt Cr51 från testblodkroppar som hemolyserats med lymfocyter eller monocyter som effektorceller (8).
- Chemiluminiscens test (CLT) - mäter effektorcellernas adhesion och fagocytos av de IgG mantlade cellerna i närvaro av reagenset lumino (7, 8).

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 Centrum för Fostermedicin vid Karolinska Universitetssjukhuset i Stockholm för eventuell intrauterin transfusion (IUT). Erythrocyter identiska med moderns fenogenotyp för relevanta antigen (Rh, K, Jka/b, Fya/b), kompatibla med identifierad antikropp används vid IUT. MG test

mot den gravida kvinnans plasma krävs före transfusionen. Erytrocyterna reserveras på ofött barn (reservnummer) och ska vara fär-ska (< fem dagar), leukocytreducerade och bestrålade. Erytrocyterna suspenderas i kok-salt med ett högt EVF (hematokrit), cirka 0,8. Det är viktigt med information till Trans-fusionsmedicin på Karolinska Universitets-sjukhuset om eventuell IUT så tidigt som möj-ligt, särskilt vid sällsynta blodtyper. När behandling med intrauterina transfusioner har påbörjats görs fortsatta antikroppsanalyser och titerbestämningar vid Transfusionsmedicin, Karolinska Universitetssjukhuset.

FAKTARUTA

- Vid blodgruppering inom mödravår-den ingår ABO- och RhD gruppering samt erytrocytantikropps-screening. (9)
- Vid positiv antikropps-screening utförs antikropps-identifiering och fortsatt provtagning görs efter bedömning av antikroppens kliniska betydelse.
- Identifierade antikroppar titreras (semikvantitativ metod) vid upprepa-de tillfällen under graviditeten. Antikroppstiter och ultraljudsmät-ning av blodflödes-hastighet i fostrets a. cerebri media används för att följa upp graviditets-immunisering.
- Vid allvarliga immuniseringar som kräver behandling med intrauterina transfusioner sköts antikropps-utred-ningar och titreringar vid Transfu-sionsmedicin, Karolinska Universi-tetssjukhuset.

Referenser

1. Qureshi H, Massey E, Kirwan D, et al. BCSH guide-lines 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. Wikman A. et al. Anti-D quantification in relation to anti-D titre, middlecerebral artery Doppler mea-surement and clinical outcome in RhD immunized pregnancies. *Vox Sanguinis* (2018) 113, 779–786.
3. Clausen FB. Integration of noninvasive prenatal pre-diction of fetal blood group into clinical prenatal care. *Prenat Diagn* 2014; 34:409-15.
4. SBU rapport, Analys av foster-DNA i kvinnans blod: icke-invasiv fosterdiagnostik för blodgrupps- eller könsbestämning
5. Taune Wikman A, Tibblad E, Karlsson A et al. Non-invasive single-exon determination of fetal RHD in a routine screening programme in early pregnancy. *Obstetr Gynecol* 2012 Aug 120; 227-34.
6. 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.
7. Arndt PA, Garratty G. A retrospective analysis of the value of monocyte monolayer assay results for predicting the clinical significance of blood group alloantibodies. *Transfusion* 2004;44:1273-81.
8. Hadley AG. Laboratory assays for predicting the severity of haemolytic disease of the fetus and the newborn. *Transpl Immunol* 2002; 10: 191-8.
9. Handbok för blodcentraler, Svensk förening för Klinisk immunologi och Transfusionsmedicin www.kitm.se

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. Exempelvis kan det gälla vid behov av blod med ovanlig blodgruppskombination, vid förekomst av multipla erythrocytantikroppar eller behov av sällsynt blodtyp vid immunisering mot högincidensantigen.
- Bestämma RhD typ eftersom de kvinnor som är RhD negativa ska behandlas med RhD profylax om barnet är RhD positivt.

Hos cirka en procent av de gravida kvinnorna påvisas erythrocytantikroppar som kan ha klinisk signifikans (1,2). Det är viktigt att erythrocytimmuniseringar av betydelse upptäcks i tid, så att kontroller och behandlingar kan sättas in för att förhindra allvarlig sjukdom eller död hos fostret eller det nyfödda barnet. Oftast har antikropparna ingen eller endast liten klinisk betydelse, men i några fall krävs upprepad 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. ABO antikroppar orsakar inte hemolys hos

fostret prenatalt, men kan hos det nyfödda barnet ge positiv direkt antiglobulin test (DAT) och behandlingskrävande hemolys (HDN), se kapitel 3.

I Storbritannien, som har välgrundade nationella riktlinjer, screenas alla kvinnor, RhD positiva såväl som RhD negativa, två gånger under graviditeten, i första trimestern och i graviditetsvecka 28 (2). Syftet är att påvisa samtliga erythrocytantikroppar som kan vara skadliga för fostret, d.v.s. även andra antikroppsspecificiteter än anti-D. RhD positiva kvinnor har lika stor risk som RhD negativa kvinnor att bilda andra antikroppar än anti-D (3). Denna rutin tillämpas även i flera andra europeiska länder. I Sverige varierar rutinen för screening mellan olika regioner. I några regioner kontrolleras RhD positiva kvinnor bara i första trimestern och RhD negativa kvinnor ytterligare en till två gånger, medan andra regioner följer de brittiska riktlinjerna och screenar alla vid två tillfällen. Med målsättning att erbjuda alla gravida kvinnor jämlik och säker vård samt underlätta uppföljning och utvärdering, så är rekommendationen att denna rutin implementeras i hela landet.

Rekommendation

- ALLA gravida blodgrupperas och screenas för erythrocytantikroppar vid första mödravårdsbesöket, idealt i graviditetsvecka 10-12.
- ALLA gravida screenas för erythrocytantikroppar också i graviditetsvecka 27-29. Provet bör tas i nära anslutning till, men före det att rutinmässig antenatal RhD profylax ges.

- ALLA RhD negativa kvinnor bör dessutom erbjudas fetal RHD screening och Rh-profylax ges till de som bär på ett RHD positivt foster, se kapitel 6.

Syftet med screening av alla gravida i graviditetsvecka 27-29 är att upptäcka erythrocytantikroppar, som kan ge allvarlig hemolytisk sjukdom hos fostret och det nyfödda barnet. Kvinnor som haft negativ antikroppsscreening i första trimestern kan utveckla kliniskt viktiga erythrocytantikroppar under pågående graviditet (4). 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 fostret i aktuell graviditet, och det finns därför ingen indikation för ytterligare rutinmässig provtagning efter graviditetsvecka 29, vid negativ antikroppsscreening (2,4).

Se Appendix 1, Rekommendation mödravårdsscreening.

Screening av fetal RHD genotyp

Med icke invasiv prenatal diagnostik (NIPD) kan fostrets RHDgen 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 fostrets 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 RhD profylax antenatalt. Koncentrationen av fetalt DNA ökar under graviditeten, men kan påvisas redan från graviditetsvecka 7 (6). Danmark var först med att erbjuda nationell fetal RHD screening och riktad RhD profylax 2010, följt av Nederländerna 2011, Finland 2014, Norge 2016 (7-11). I de

övriga nordiska länderna har man generellt valt att screena mellan graviditetsvecka 24 och 26 och RhD profylax ges mellan graviditetsvecka 28 och 30. I Stockholm utfördes en screeningstudie under 2009-2011, där alla RhD - negativa kvinnor erbjöds deltagande (12, 13). Provet för screening togs vid första besöket på mödravårdscentralen, vanligen i graviditetsvecka 8-13 och RhD profylax gavs i graviditetsvecka 29 till dem med ett RHD positivt foster. Rutinen med tidig screening är idag säker, där de flesta inklusive vi, rapporterar en sensitivitet på 99,9-100 procent, förutsatt att provet inte tas före graviditetsvecka 8, då fetalt DNA ofta inte är påvisbart. Provet bör i rutin 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 RhD profylax kan ges även vid fostervattenprov, moderkaksprov, missfall och annan intervention. Flera internationella studier bekräftar att NIPD för fetal RHD screening kan utföras i slutet av första trimestern med hög sensitivitet och specificitet (14-16). Om fostret är genotypat prenatalt behöver blodgruppering inför Rh-profylax inte göras i navelsträngsblod vid födelsen, då tillförlitligheten av fetal typning är mycket hög.

I Stockholmsregionen har man efter att studien avslutades 2011, erbjudit alla RhD negativa kvinnor fetal RHD screening och övriga regioner har successivt implementerat screeningen.

Kostnadseffektivitet för fetal RHD screening och riktad profylax

Baserat på faktiska data från Stockholmsstudien har en kostnadseffektivitetsanalys gjorts (17). Kostnaderna för studieprogrammet under åren 2010-2011, med fetal RHD screening i tidig graviditet och riktad antenatal RhD profylax i graviditetsvecka 29 jämfördes med kostnaderna för rutinen som användes under åren 2008-2009, som inte inklude-

rade antenatal RhD profylax. Med införande av screening och riktad antenatal profylax minskade incidensen av RhD 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 föregående rutin, då ingen rutinmässig antenatal RhD profylax gavs, 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 beräknades på lägre kostnader för provtagning under den aktuella graviditeten. I en scenarioanalys jämfördes studieprogrammet med den rutin som används i många länder, att ge rutinmässig antenatal RhD 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 kostnaden för testet för RHD bestämning av fostret och ett predikerat högre antal immuniseringar, om testet antas ha en sensitivitet på 99,8 procent. Det bör dock beaktas, att antenatal RhD 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 risk, om än liten, för biverkningar. Beräkningarna av kostnadseffektivitet gjordes konservativt i studien, och baserades bara på den aktuella graviditeten, medan besparingar i provtagning och behandling väsentligen görs vid de efterföljande graviditeterna, som oftast är mer påverkade vid erythrocytimmuniseringar. Sammantaget finns övertygande hälsoekonomiskt stöd för införande av en rutin med riktad antenatal RhD profylax.

Baserat på dessa argument rekommenderas att alla RhD negativa kvinnor i Sverige erbjuds fetal screening och riktad RhD profylax. Denna rutin är införd eller planeras i flera andra europeiska länder (18).

Etiska aspekter

Sedan NIPD infördes för bestämning av fostrets RHDgen via moderns blod har rutinmässig antenatal RhD profylax till samtliga RhD negativa gravida ifrågasatts ur etisk synvinkel (19). Om man ger alla RhD negativa gravida RhD profylax åsidosätts först och främst de etiska principerna om att göra nytta och inte skada. RhD profylax är ett humant plasma-preparat där tillgången är begränsad och det gör ingen nytta hos de 40 procent av de RhD negativa kvinnorna som väntar ett RhD negativt barn, samtidigt som det har en liten, men potentiell risk, för smitta eller annan komplikation. Även de etiska principerna om autonomi och rättvisa frångås om man inte erbjuder screening av fetal RHD genotyp i hela Sverige. Att inte erbjuda någon antenatal RhD profylax till RhD negativa kvinnor innebär en mer än fördubblad risk för RhD immunisering, som i sin tur medför ett ökat vårdbehov och allvarlig sjukdom definierat som behandling med intrauterina eller postnatala blodtransfusioner till barnen i 20-30 procent av fallen.

Provtagning och remiss

Vid provtagning för blodgruppering och antikroppsscreening måste identitetskontroll utföras och rör och remiss märkas enligt gällande föreskrifter (SOSFS 2009:29). Det är av betydelse vid bedömningen av provresultat om kvinnan varit utsatt för tidigare immuniseringstillfällen. Det är viktigt att det på remissen anges tidigare transfusioner, tidigare graviditeter, beräknad partus, om RhD profylax givits och om kvinnan genomgått IVF-behandling med ev. ägg- eller spermadonation eller stamcellstransplantation.

För fetal RHD bestämning krävs ett extra 6-7mL EDTA rör. Provet kan skickas från den lokala blodcentralen med vanlig post, till de universitetskliniker där analysen görs. Svar fås vanligtvis inom en till två veckor.

RhD negativ BAS-test

En rutin som inkluderar antenatal RhD profylax i graviditetsvecka 28-30 till alla RhD negativa kvinnor med ett RhD positivt foster medför att en BAS-test blir positiv vid partus för majoriteten av dessa kvinnor. Det gör att det krävs MG-test vid blodbeställning inför planerade kejsarsnitt eller vid akuta blödningar, vilket kan fördröja blodtransfusion. I flera regioner har man infört en s.k. RhD negativ BAS-test som tillämpas för de kvinnor som har fått RhD profylax. 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

- Blodgruppering och erythrocytantikroppsscreening rekommenderas hos alla i graviditetsvecka 10-12. Upprepad erythrocytantikroppsscreening rekommenderas i graviditetsvecka 27-29.
- EDTA rör och remiss måste märkas och identitetskontroll göras enligt gällande författning (SOSFS 2009:29).
- Tidigare transfusioner, tidigare graviditeter, beräknad partus, om RhD profylax givits och om kvinnan genomgått IVF-behandling med ev. ägg- eller spermadonation eller stamcellstransplantation ska anges.

FAKTARUTA 2

Fetal *RHD*-screening

- Alla RhD negativa kvinnor i Sverige bör erbjudas fetal *RHD*-screening och riktad antenatal RhD profylax.
- Fetal *RHD*-screening kan göras från graviditetsvecka 10 med hög säkerhet. För fetal *RHD*-bestämning krävs ett extra EDTA (6-7 mL) rör med maternellt blod.
- Med fetal *RHD*-screening och riktad antenatal RhD profylax mer än halveras incidensen RhD immunisering hos de RhD negativa kvinnorna.
- RhD negativ-BAS test kan tillämpas för de kvinnor som har fått RhD 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. Guideline for blood grouping and red cell antibody testing in pregnancy. British Committee for Standards in Haematology. *Transfusion Medicine*, 2016, 26, 246–263.
3. 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.
4. Slootweg YM, Koelewijn JM, van Kamp IL, van der Bom JG, Oepkes D, de Haas M. Third trimester screening for alloimmunisation in Rhc-negative pregnant women: evaluation of the Dutch national screening programme. *BJOG* 2016;123;955-63.
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. 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.
7. 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.
8. Clausen FB, Rieneck K, Krog GR, Bundgaard BS, Dziegiel MH. Noninvasive Antenatal Screening for Fetal RHD in RhD Negative Women to Guide Targeted Anti-D. Prophylaxis. *Methods Mol Biol*. 2019;1885:347-359.
9. de Haas M et al. Sensitivity of fetal RHD screening for safe guidance of targeted anti-D immunoglobulin prophylaxis: prospective cohort study of a nationwide programme in the Netherlands. *BMJ*. 2016;355:i5789.
10. Haimila K, Sulin K, Kuosmanen M, Sareneva I, Korhonen A, Natunen S, Tuimala J, Sainio S. Targeted antenatal anti-D prophylaxis program for RhD negative pregnant women - outcome of the first two years of a national program in Finland. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96:1228-1233.
11. Sørensen K, Kjeldsen-Kragh J, Husby H, Akkøk ÇA. Determination of fetal RHD type in plasma of RhD negative pregnant women. *Scand J Clin Lab Invest*, 78 (5), 411-416.
12. 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. *Obstet Gynecol*. 2012 Aug 120; 227-34.
13. 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.
14. Yang H, Llewellyn A, Walker R, Harden M, Saramago P, Griffin S, Simmonds M. High-throughput, non-invasive prenatal testing for fetal rhesus D status in RhD negative women: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2019; 17: 3Moise KJ, Gandhi M, Boring NH, et al. Circulating cell-free DNA to determine the fetal RHD status in all three trimesters of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2016; 128:1340-1346.
15. Vivanti A, Benachi A, Huchet FX, MD; Ville Y, Cohen H, MD; Costa JM, PharmD. Diagnostic accuracy of fetal rhesus D genotyping using cell-free fetal DNA during the first trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215:606.e1-5.
16. 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. *BJOG* 2016;123:1337-1346.
17. Van der Schoot et al. genotyping to prevent Rh disease: has the time come? *Curr Opin Hematol*. 2017, 24:544-550.
18. Kent J, Farrell AM, Soothill P. Routine administration of Anti-D: the ethical case for offering pregnant women fetal RHD genotyping and a review of policy and practice. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2014, 14:87. <http://www.biomedcentral.com/1471-2393/14/87>

6. RH-profylax

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

RhD 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 ett plasmaderiverat läkemedel varför RhD 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 sensibilisering mot RhD antigenet är inte känd, 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 ska 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 RhD profylax.

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

der. Redan RhD immuniserade kvinnor har inte nytta av profylax. Om RhD profylax av misstag ges till en redan RhD immuniserad kvinna, så har detta inga skadliga effekter, varken för mor eller foster. Har man glömt att ge RhD profylax inom 72 timmar när indikation funnits, så kan den fortfarande ges vid senare tillfälle. Profylaxen har viss skyddseffekt om sprutan ges inom två veckor efter förmodad FMB. 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 cirka 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 FMB. De registrerade preparaten i Sverige idag innehåller 625E (125 µg) respektive 1500E (300 µg) och ska således skydda mot upp till 10 mL respektive 30 mL fetalt RhD positivt blod. Det betyder att 500E (100 µg) är mer än tillräckligt före graviditetsvecka 20+0 och 1500E (300 µg) från graviditetsvecka 20+0. Undantaget invasiv provtagning, där det finns en teoretisk risk för förlängd FMB. 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) RhD profylax är sannolikt tillräckligt i första trimestern. För närvarande finns dock inte dessa lägre doser att tillgå som förfyllda sprutor i Sverige.

Administrerad RhD 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 plasmaprodukt som ska vara 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 RhD profylax på sedvanliga indikationer.

RhD PROFYLAX I FÖRSTA TRIMESTERN

En RhD negativ kvinna riskerar att immuniseras om hon exponeras för RhD antigen från ett RhD positivt foster genom en fetomater-nell blödning. RhD antigenet har påvisats på embryonala erytrocyter redan cirka 38 dagar efter konceptionen, det vill säga från ungefär sjätte graviditetsveckan (2). RhD proteinet är mycket immunogent och det är känt att även små volymer RhD positivt blod kan orsaka en immunisering. I vissa experiment har man kunnat påvisa immunisering hos frivilliga RhD negativa individer 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 FMB i första trimestern anges vara cirka 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 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 FMB korrelerar till risken för immunisering, liksom vilka mekanismer i övrigt som kan påverka immuniseringsprocessen.

Med avsaknad av evidensbaserade data skiljer sig rekommendationerna åt mellan olika länder för när RhD profylax i tidig graviditet ska ges. Vanligtvis rekommenderas 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.

Missfall

Man har i vissa studier uppskattat att blodvolymen vid en FMB i samband med en spontan abort före graviditetsvecka 12 understiger 0,1 mL och skulle därmed, med nuvarande kunskap, inte vara tillräckligt för att kunna orsaka en immunisering (5). En spontan abort efter graviditetsvecka 12 skulle dock kunna orsaka en tillräckligt stor FMB för att sensibilisera en RhD negativ kvinna (6). I Cochrane-databasen finns en systematisk översikt av randomiserade kontrollerade studier där man jämför uppkomsten av immunisering hos kvinnor som fått RhD profylax efter missfall med kvinnor som fått placebo eller ingen profylax (7). Syftet med genomgången var att utvärdera om rutinmässig RhD profylax till RhD negativa kvinnor efter missfall skulle kunna minska risken för immunisering i efterföljande graviditet. Slutsatsen i Cochranes översikt är att det inte finns tillräcklig evidens för att rekommendera RhD profylax efter spontan abort, med eller utan kirurgisk utrymning av livmodern, och att fler studier behövs. I en systematisk översikt av National Institute of Clinical Excellence (NICE) sökte man efter evidens för att motivera RhD profylax vid hotande missfall, spontan abort samt ektopisk graviditet (8). Man kunde inte finna någon evidens för att vid dessa tillstånd erbjuda RhD profylax. Däremot ansågs det finnas evidens för att erbjuda RhD profylax till kvinnor som genomgår kirurgisk intervention vid spontan abort. Således saknas konsensus huruvida RhD profylax ska ges i samband med spontan abort.

Inducerad abort

Kirurgisk abort

Vid en kirurgisk abort bryts barriären i det intervillösa rummet, och det finns ökad risk för att fetala erytrocyter frisätts från abortresterna och förs in i maternella blodkärl. Man har i äldre studier påvisat en signifikant FMB (> 0,1 mL) i samband med kirurgisk abort (5). Risken för immunisering efter kirurgisk abort har uppskattats ligga mellan två till fyra procent (9). Man har också sett att risken för

immunisering ökar proportionellt med gestationsåldern, där risken uppskattas vara minimal den första månaden, cirka två procent efter åtta graviditetsveckor och över nio procent efter 12 graviditetsveckor (10). Således rekommenderar de flesta länder att RhD profylax ska ges i samband med en kirurgisk abort.

Medicinsk abort

Man har kunnat påvisa FMB vid medicinsk abort, men det är oklart huruvida blödningen är tillräckligt stor för att en immunisering ska kunna uppstå (11). Sannolikt är risken för FMB vid en medicinsk abort mindre jämfört med en kirurgisk, då man inte orsakar någon kärlskada. I en studie har man jämfört frekvensen RhD immunisering under en tioårsperiod i Kanada och Nederländerna, två länder som har olika policy gällande abortrelaterat användande av RhD profylax (21). Man kom fram till att prevalensen av antikroppar var densamma oavsett om man gav RhD profylax till samtliga kvinnor eller enbart till vissa beroende på graviditetsvecka. Slutsatsen var att det är säkert att avstå från att ge RhD profylax vid spontan abort före graviditetsvecka 10, och inducerad abort före graviditetsvecka 7, men att man sannolikt skulle kunna höja den gränsen ytterligare. Det finns dock inga randomiserade studier som utvärderat risken för immunisering vid en medicinsk abort före graviditetsvecka 12, och således saknas evidens för att rekommendera RhD profylax vid medicinsk abort.

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 FMB. Evidens för nytta av RhD pro-

fylax vid mola saknas dock (7).

Ektopisk graviditet

Vid en ektopisk graviditet som behandlas konservativt är risken för signifikant FMB sannolikt låg. Vid ektopiska graviditeter med rupturerad tuba har man dock kunnat påvisa signifikant FMB hos 25 procent av fallen, och immunisering har rapporterats (12). Möjligen är risken för immunisering något större vid en ektopisk graviditet än vid en abort vid samma gestationsvecka, då fetala erythrocyter lätt absorberas från peritonealhålan. Vetenskaplig evidens för att ge RhD profylax vid en ektopisk graviditet saknas dock (7).

Sammanfattning RhD profylax i första trimestern

Det finns få eller inga randomiserade studier som stödjer användandet av RhD profylax vid tidig patologisk graviditet eller inducerad abort. Av de studier som gjorts är de flesta bedömda som bristfälliga. Ofta extrapoleras data som gäller andra och tredje trimestern till att även gälla första trimestern. Anledningen till att många länder, trots bristen på evidens, rekommenderar RhD profylax, är att det finns en teoretisk risk för immunisering. Man anser att riskerna med RhD profylax trots allt är låga, och man vill inte 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 RhD profylax i första trimestern är till nytta för att undvika immunisering. Man kan därför vara ytterst tveksam till att RhD profylax bör användas i första trimestern över huvud taget. Traditionen att använda RhD profylax

till RhD negativa kvinnor i tidig graviditet är djupt rotad, vilket egentligen är irrationellt. Med hänsyn till traditionen, och möjligtvis viss antydning om nytta från litteraturen kan man kanske motivera att de kvinnor med graviditeter som avslutas med kirurgisk åtgärd såsom instrumentell abort eller operation av extrauterin graviditet tills vidare erbjuds RhD profylax.

FAKTARUTA 1

Rh-profylax i första trimestern

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

RhD PROFYLAX I ANDRA OCH TREDJE TRIMESTERN SAMT POSTPARTUM

Postnatal RhD profylax

Den absolut största risken att bli immuniserad på grund av FMB är i samband med förlossning. Införandet av postnatal RhD profylax minskade risken för immunisering från cirka 14 procent till cirka 1 procent hos RhD negativa kvinnor. Många studier har bekräftat den stora medicinska effekten av postnatal profylax (14). RhD 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 RhD profylax inom 72 timmar 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 FMB 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 FMB som är större än vad som täcks av standarddos RhD 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 RhD 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 RhD profylax i tredje trimestern

Den vanligaste orsaken till RhD immunisering trots given postnatal RhD profylax är sensibilisering på grund av "tyst" FMB 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 ska börja bildas. Incidensen RhD immunisering under och efter graviditet kan ytterligare reduceras med rutinmässig antenatal RhD profylax. Genom att administrera RhD profylax i början av tredje trimestern (graviditetsvecka 28-30) till RhD negativa gravida som bär på ett RhD positivt foster, eller där fostrets RhD typ är okänd, kan incidensen immunisering sänkas från ca 1 procent till 0,2 – 0,3 procent (17,20). Antenatal RhD profylax givet intramuskulärt har en halveringstid på cirka tre veckor, med en stor individuell variation. En given dos 1500E ger mätbara plasmakoncen-

trationer anti-D IgG i minst tio veckor hos de flesta gravida kvinnor, men därefter har inte alla kvinnor (cirka 25 procent) mätbara koncentrationer (18). Hos vissa kvinnor kan det därmed innebära ett bristande skydd mot immunisering i sen graviditet (gv 40-42), då risken för tyst FMB sannolikt är störst. Överburenhet innebär då en ökad risk för immunisering trots given rutinmässig antenatal RhD profylax i graviditetsvecka 28-30. För att undvika immunisering i fullgången tid kan man överväga att ge en upprepad antenatal dos RhD profylax i graviditetsvecka 39-40, när det är känt att fostret är RHD positivt (19).

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

RhD 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 RhD profylax som bundit till barnets erythrocyter. Detta i sig utgör ingen indikation för förlängd sjukhusvistelse. Provtagning och behandling för hemolytisk sjukdom ska endast ske på klinisk misstanke vid bedömning av barnläkare. Det måste dock bekräftas att mamman erhållit RhD profylax i tredje trimestern.

Invasiv prenatal provtagning samt intrauterina ingrepp.

Invasiv provtagning (fostervattenprov, moderkaksprov, navelvensprov) medför sannolikt en ökad risk för FMB. Därför rekommenderas RhD profylax med 1500E (300 µg) vid dessa ingrepp. Även vid andra intrauterina ingrepp (t.ex. shuntinläggning, selektivt fetocid, fetoskopi) ska RhD profylax ges.

Placentakomplikationer (ablatio placentae, placenta previa, placenta accreta)

Dessa tillstånd innebär betydande risk för FMB med immunisering som följd och man bör ge 1500E (300 µg) RhD profylax omgående och överväga provtagning för kvantifiering av fetalt Hb och justera profylax utifrån testresultat. En extra spruta RhD profylax kan med fördel ges direkt, i avvaktan på 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)

RhD profylax 1500E (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 finns endast 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 RhD profylax.

Intrauterin fosterdöd

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

Missad/ej tagen antenatal RhD profylax

Om RhD 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 FMB 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 RhD profylax ges. Grovt kan uppskattas att en extra dos 1500E RhD 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 FMB finns inte tillgängligt med akutsvar på en del sjukhus. I dessa fall får man kliniskt uppskatta blödningsmängden och ge RhD profylax därefter, i väntan på provsvar

FAKTARUTA 3

Rh profylax i andra och tredje trimestern samt postpartum

- 1500E (300 µg) RhD 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 FMB för optimering av doseringen av RhD profylax.
- Rutinmässig antenatal RhD profylax 1500E (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 RhD profylax ska ges även om RhD profylax givits på indikation tidigare under graviditeten.
- RhD profylax 1500E (300 µg) ska därutöver ges under graviditet till RhD negativa kvinnor vid följande händelser: invasiv provtagning, intrauterina ingrepp, yttre vändning, placenta-komplikationer med blödning.
- RhD profylax ska ges vid indikation även om rutinmässig antenatal RhD profylax givits tidigare under graviditeten.
- Efter att intrauterin fosterdöd konstaterats ska RhD profylax ges så snart maternella prover är tagna. Man ska inte vänta med att ge profylaxen till efter förlossningen.
- Given RhD profylax ska alltid dokumenteras i läkemedelsjournal och batchnummer ska anges för spårbarhet.
- Uppgift om given RhD profylax och datum ska alltid anges på remiss när prover skickas till Blodcentralen.

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 abortion. *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. Tibladi 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 A, Mörtberg A, Jalksten E et al. Altered strategy of prophylactic anti-D administration in pregnancy to cover term and post-term -a pilot study. *Vox Sang.* 2021;116:1005-1011.

7. Övervakning vid erythrocytimmunisering

Inledning

Vid fynd av maternella erythrocytantikroppar av klinisk betydelse remitteras patienten för bedömning och uppföljning hos specialistläkare. 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). En multidisciplinär rond (obstetriker, neonatolog, transfusionsmedicinare) rekommenderas 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 och 9.

Riskbedömning

Huvudsyfte med handläggningen är:

- Att förutsäga vilket foster som har risk att drabbas av allvarlig hemolytisk sjukdom som kommer att kräva intrauterin eller postnatal behandling.

- Att optimera förlossningstidpunkt.
- Att optimera förlossningsplats med avseende på behov för neonatal behandling.

Anamnestiska 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 förutsäga allvarlighetsgrad av anemi och som måste tas hänsyn till vid handläggning av en immuniserad graviditet:

- Obstetrisk anamnes - om det är första affekterade graviditeten 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 fetal/neonatal 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 (1). Dessa fall bör remitteras tidigt i aktuell graviditet till region-sjukhus/universitetssjukhus för optimal graviditetsplanering, skärpt övervakning av fostret och ställningstagande till behandling. Remittera helst före graviditetsvecka 12, 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 ska kunna bibehållas.

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. K-immunisering kan orsaka hydrops fetalis och intrauterin död/missfall tidigt i graviditeten, redan vid 16-17 graviditetsveckor.
- Kombination av antikroppar kräver särskild observans, då risken för mer uttalad hemolys kan vara ökad.

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

Vid fynd 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 rekommenderas att blodprov tas från modern för icke-invasiv bestämning av fetal genotyp, se Kapitel 4 och 5. Kontakta Transfusionsmedicin för provtagningsanvisning.
- Vid RhD immunisering kan, i de flesta fall, fetal genotyp för RHD i maternellt blod-

prov analyseras från graviditetsvecka 10. Majoriteten av Sveriges regioner utför idag fetal RHD analys i blodprov från modern hos samtliga RhD negativa kvinnor (se Appendix 1). Om fetal genotyp är negativ, ska detta bekräftas med ett ytterligare blodprov.

- Prov för fetal genotyp avseende K analyseras fr.o.m. cirka graviditetsvecka 14. Om fetal genotyp är K negativ kan bekräftande prov vara av värde. Instruktioner ges från ansvarigt lab.
- Prov för fetal genotyp avseende c analyseras fr.o.m. cirka graviditetsvecka 14-16. Om fetal genotyp c är negativ kan bekräftande prov vara av värde. Instruktioner ges från ansvarigt lab.
- 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 avseende samtliga antigen mot vilka kvinnan har antikroppar.
- Om barnafadern är negativ för aktuellt antigen kommer även fostret att vara negativt för detta antigen, förutsatt att korrekt barnafader har provtagits och modern är negativ. Foster som är negativt för aktuellt antigen löper ingen risk för HDFN och kan avskrivas från fortsatt uppföljning under graviditeten. Prov för antikroppsscreening ska tas i graviditetsvecka 27 - 29 enligt rekommenderat screeningprogram (se Appendix 1).
- Vid spermiedonation förblir donatorns zygocitet för samtliga blodgruppsantigen okänd, men icke invasiv genotypning av RHD, K och c kan göras enligt punkt 1 ovan.

Fostervattenprov för bestämning av fetal genotyp

Fostervattenprov för bestämning av fostret blodgruppsgenotyp rekommenderas inte idag då ingreppet kan stimulera antikropsproduktion hos modern på grund av ökad risk för fet-

maternell blödning. Om stark indikation finns för invasiv provtagning av annan anledning, exempelvis kromosomanalys, kan samtidigt prov tas för fetal blodgruppsgenotypning.

Bedömning av anemins allvarlighetsgrad

Antikroppstiter i maternellt blod

Anemins allvarlighetsgrad kan grovt bedömas utifrån maternell titer av erythrocytantikroppar, mätt med indirekt antiglobulin test (IAT). Antikroppstiter följs regelbundet enligt basprogram, se Tabell 1 och Appendix 2. En hög titer redan från och med graviditetsvecka 16 eller en signifikant titerstegring, det vill säga ≥ 2 titersteg, anses öka risken för en allvarlig HDFN.

Kritisk antikroppstiter

Kritisk antikroppstiter anses vara den nivå som är associerad med risk för fetal anemi. Vilken den kritiska nivån av antikroppstiter 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 suppresserar hematopoies och inte bara har destruktiv effekt på fetala erythrocyter. Skärpt övervakning med Dopplerundersökning av blodflödet i a. cerebri media (MCA) bör inledas redan vid anti-K titer ≥ 8 . Även vid låga titrar av anti-c kan allvarlig fetal anemi utvecklas och övervakning med MCA Doppler bör inledas också redan vid titer ≥ 8 (2). Korrelation mellan antikroppstiter och allvarlighetsgrad av fetal/neonatal anemi är dålig, särskilt hos Kell-immuniserade kvinnor med upprepade graviditeter. Hos kvinna med upprepade graviditeter immunisering rekommenderas en noggrann övervakning av fostret oberoende av titernivå.

FAKTARUTA 1

Övervakning erythrocytimmunisering utifrån antikroppstiter*

- Titer 1-8: Saknar betydelse för fostret, men indikation för fortsatt provtagning. Undantag är anti-K och anti-c *
- Titer 16-32: Risk för hyperbilirubinemi förekommer med behov av fototerapi efter förlösningen. Undantag är anti-K och anti-c*
- 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. Om titer > 1000 i tidig graviditet ($<$ graviditetsvecka 14) och inkompatibilitet föreligger, överväg IVIG för att skjuta upp eventuellt behov av intrauterin blodtransfusion.

*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 samt anti-c korrelerar dåligt till graden av fetal anemi som kan uppstå redan vid titer ≥ 8 och övervakning med MCA Doppler bör då inledas. 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

Ultraljudsundersökning med Dopplerflöde i MCA har så pass bra korrelation till eventuell fetal anemi att det idag ersatt värdet av anti-D kvantifiering. Kvantifiering av anti-D rekommenderas inte längre. Vid titer ≥ 64 utförs Dopplerundersökning av MCA (3).

Cordocentes

Cordocentes innebär navelsträngspunktion med efterföljande analys av fetalt blodprov. Det är ett invasivt ingrepp, med viss risk för fosterdöd (1-2 procent). Cordocentes kan användas när provtagning med titer och MCA-flöden talar för risk för fetal anemi. Cordocentes utförs alltid med samtidig möjlighet till intrauterin blodtransfusion (4).

Sedan nationella riktlinjer för intrauterin behandling startats, utförs cordocentes numer endast vid rikscentrum för intrauterina transfusioner, Centrum för Fostermedicin (CFM) Karolinska Universitetssjukhuset.

Fosterövervakning

Kombinationen av anamnes, titerbestämning och ultraljud med mätning av MCA PSV (se nedan) kan med stor säkerhet prediktera foster med risk för allvarlig HDFN (5).

Ultraljudsundersökning av Dopplerflöde i MCA

Om obstetrisk anamnes och titer indikerar risk för allvarlig anemi utförs blodflödesmätningar med Doppler i a. cerebri media från graviditetsvecka 18 med 1-2 veckors intervall. Mätning kan också göras tidigare i graviditeten, men då saknas validerade referensvärden. Mari et al. rapporterade år 2000 att peak systolic velocity in middle cerebral artery (MCA PSV) är ökad hos anemiska foster (7). Foster med anemi 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.

FAKTARUTA 2 Mätning av MCA PSV

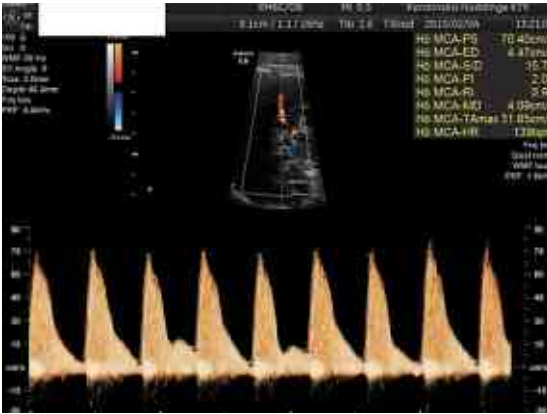
- Mätningen är känslig, beroende av utövaren och ska göras enligt strikta regler
- I en transversell projektion av huvudet, just under BPD-nivå, visualiseras Willis cirkel och MCA med färgdoppler.
- Vinkeln mellan ultraljudsstråle och flödesriktning måste hållas nära 0 grader och vinkelkorrigering ska 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 a. 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.

Andra sekundära ultraljudstecken till fosteranemi är polyhydramnios, vidgad navelven, 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 (8,9).

Figur 1 a och b. Mätning av MCA PSV

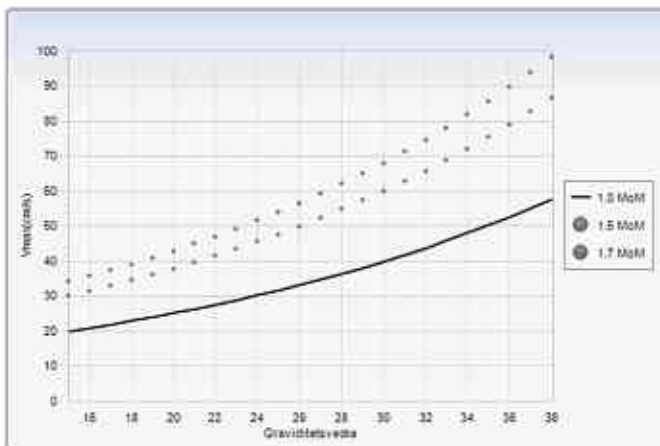


1 a: I första hand mäts flödes hastigheten i den artär som ligger närmast givaren. Det går dock lika bra att mäta i den artär som ligger längst från givaren, om det innebär en bättre insonationsvinkel.



b: Dopplerkurva med förhöjd MCA PSV vid fetal anemi.

Figur 2. Referenskurva för 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

Det är visat att MCA PSV beräknat som multiple of the median (MoM) predikterar måttlig till svår fetal anemi. Värdet måste korreleras till gestationsvecka och ett gränsvärde på 1,5 MoM bekräftar misstanke om allvarlig fetal anemi (Figur 2). Se Mari et al. (7). 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 falsk positivt värde ökar betydligt. Om MCA PSV är $<1,5$ MoM är risken för allvarlig anemi liten men fortsatt uppföljning av fostrets tillstånd bör planeras.

Fetalt hemoglobin stiger normalt med gestationsåldern, från ca 110 g/L gestationsvecka 20 till ca 140 g/L gestationsvecka 40.

Antepartal övervakning från graviditetsvecka 35

Efter graviditetsvecka 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. En Cochraneöversikt angående antenatal övervakning av riskgraviditeter påvisar ingen skillnad i utfall med eller utan CTG kontroller, fränsett om man använde datoriserad CTG-tolkning (10). 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, objektiviseras med

rekommenderar de flesta centra CTG-kontroller efter vecka 35 samt fosterövervakning med biofysisk profil. En Cochraneöversikt angående antenatal övervakning av riskgraviditeter påvisar ingen skillnad i utfall med eller utan CTG kontroller, fränsett om man använde datoriserad CTG-tolkning (10). 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, objektiviseras med

ultraljud och man bör överväga att förlösa kvinnan i denna situation.

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 2ggr/vecka i den graviditet där titer och/eller MCA-flöde indikerar risk för anemi eller då IUT-behandling givits tidigare i graviditeten. Se Faktaruta 3.

FAKTARUTA 3

Rekommenderad övervakning vid erythrocyttimmunisering som indikerar risk för anemi eller då IUT utförts.

Se flödesschema Appendix 2.

T.o.m gestationsvecka 35+0:

- Antikroppstiter
- Ultraljud MCA PSV enligt flödesschema

Fr.o.m. gestationsvecka 35+0:

- Antikroppstiter
- Ultraljud MCA PSV + biofysisk profil (inklusive fosterrörelser) enligt flödesschema 2ggr/vecka
- CTG 2ggr/vecka

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

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 4:e vecka om titer <32. Titer ≥32 tas prov varannan vecka * Anti-K, anti-c: analys var 4:e vecka om titer <8. Titer 8 tas prov var annan vecka. Se Appendix 2	Analys var 4:e vecka fr.o.m. gv 20 om titer ≤32. Titer >32 tas prov varannan vecka. Se Appendix 2	Analys var 8:e vecka fr.o.m. gv 20 om titer ≤32. Titer >32 tas prov var 4:e vecka eller individuell bedömning beroende på anamnes. Se Appendix 2
anti-D anti-K anti-c *Om tidigare allvarlig immunisering eller signifikant titerstegring, dvs >2 titersteg, tas prov varannan vecka. Då kan även MCA-PSV vara aktuellt från graviditetsvecka 16.	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

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 utförlig tabell över antikroppar se kapitel 3.

FAKTARUTA 4 DRG-koder som är aktuella vid erythrocyttimmunsiering

- O36.0 Vård av blivande moder för Rh-immunsiering (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 RhD profylax.

Referenser

1. 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.
2. Liu S, Ajne G, Wikman A et al. Management and clinical consequences of red blood cell antibodies in pregnancy: A population-based cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021;00:1-10.
3. Wikman A, Jalkestén E, Ajne G, Höglund P, Mörtberg A, Tibblad E. Anti-D quantification in relation to anti-D titre, middle cerebral artery Doppler measurement and clinical outcome in RhD immunized pregnancies. *Vox Sang.* 2018 Nov;113(8):779-786.
4. 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.
5. RCOG Green-Top Guideline No 65 May 2014: The Management of Women with Red Cell Antibodies during Pregnancy. www.rcog.org.uk.
6. Castleman JS, Kilby MD. Red Cell Alloimmunization: A 2020 Update. *Prenatal Diagnosis.* 2020;40:1099-1108.
7. 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.
8. 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.
9. ISUOG practice guidelines: use of Doppler ultrasonography in Obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(2):233-239.
10. Grivell RM, Alfirevic Z, Gyte GM, Devane D. Antenatal cardiotocography for fetal assessment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012.

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, antikroppspecifitet samt antikroppstiter inger misstanke om fetal anemi, ska ultraljudsundersökning med Dopplertechnik göras med avseende på flödes hastigheten i a. cerebri media (MCA). 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 överstiger 1,5 MoM föreligger risk för allvarlig fetal anemi. Om graviditetslängden är kortare än 35+0 ska kontakt tas med nationell högspecialiserad vårdenhet för intrauterin behandling snarast möjligt, för planering och transport av patienten, se Faktaruta 1. Om graviditetslängden är längre än 35+0 och ingen intrauterin behandling tidigare givits under graviditeten övervägs förlossning och neonatal behandling. Patienten ska då följas med MCA PSV och CTG minst två gånger per vecka och förlösas när MCA PSV \geq 1,7 MoM (1,2), se Faktaruta 3, kapitel 7.

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 Tranfusionsmedicin Karolinska Universitetssjukhuset om IUT kan bli aktuell) 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 vid erfarna centra, i Sverige och internationellt, är idag 97 procent. Komplikationsrisken per transfusion rapporteras vara 1-2 procent, och cirka 3 procent per graviditet (3).

Blodtransfusionerna utförs ultraljudslett i navelvenen intrahepatiskt eller i placentainsertionen. I vissa fall deponeras blodet intraperitonealt. Paralyticum och smärtlindring ges till fostret och ibland sedering av modern. Ingreppet utförs som ett öppenvårdsbesök och

kvinnan kan gå hem samma dag. IUT kan utföras intraperitonealt så tidigt som i graviditetsvecka 15 och från graviditetsvecka 17 är det oftast möjligt med intravaskulär transfusion till fostret. Vid behov av IUT behövs oftast transfusioner varannan till var tredje vecka fram till graviditetsvecka 35-36, med målet att kunna planera förlossning i 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. All information registreras i Gravimm (www.gravimm.se). 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, hematokrit, 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 cirka tre månader.

Efter att IUT inletts är det av begränsat värde att följa patienten med antikroppstitrar. Behovet av ny IUT beräknas då istället utifrån att Hb hos fostret sjunker med 2-3 g/L per dag (givarerythrocyter) alternativt utifrån MCA PSV mätning (4). 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 veckovis fram till förlossning.

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 (5). Orsaken till det är okänd, men beror sannolikt delvis på uttalad fetal hypoxi vid svår anemi. Huruvida de barn som utsatts för svår fetal anemi har en ökad risk för framtida hjärtsjukdom är okänt, då det hittills är otillräckligt studerat (6).

Intravenös immunoglobulinbehandling

Vid hög risk för tidigt debuterande fetal anemi vid framför allt allvarlig RhD och Kell-immunisering kan behandling med högdos immunoglobuliner intravenöst (IVIG) till den gravida kvinnan fördröja utvecklingen av fetal anemi och skjuta fram behovet av intrauterina transfusioner (7). Behandling med IVIG ska då startas före 13 graviditetsveckor för bästa effekt. Det finns ännu inga randomiserade studier som har undersökt effekten av IVIG vid allvarlig hemolytisk sjukdom hos foster och nyfödda (HDFN). IVIG behandling ska initieras vid universitetssjukhus med erfarenhet av att handlägga tidiga svåra immuniseringar och kontakt med Centrum för Fostermedicin Karolinska bör tas tidigt för gemensam planering. Allergiska reaktioner och biverkningar förekommer i samband med IVIG behandling.

Plasmaferes

Plasmaferes har använts för behandling av HDFN. 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. Allteftersom effekten och överlevnaden vid IUT ökat, så används plasmaferes inte längre hos denna patientgrupp.

Uppföljning

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

FAKTARUTA

Kontakt nationell högspecialiserad vård intrauterin behandling:

Centrum för Fostermedicin, Karolinska Universitetssjukhuset

För att remittera patient i behov av intrauterin blodtransfusion ring:

08-12370687 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.
2. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. *N Engl J Med.* 2000 Jan 6;342(1):9-14.
3. Zwiers C, van Kamp I, Oepkes D, Lopriore E. Intrauterine transfusion and non-invasive treatment options for hemolytic disease of the fetus and newborn - review on current management and outcome. *Expert Rev Hematol.* 2017 Apr;10(4):337-344.
4. Zwiers C, Lindenburg ITM, Klumper FJ et al. Complications of intrauterine intravascular blood transfusion: lessons learned after 1678 procedures. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Aug;50(2):180-186.
5. Dodd JM, Andersen C, Dickinson JE et al. Fetal middle cerebral artery Doppler to time intrauterine transfusion in red-cell alloimmunization: a randomized trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018 Mar;51(3):306-312.
6. 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.
7. 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.
8. Zwiers C, van der Bom JG, van Kamp IL et al. Postponing Early intrauterine Transfusion with Intravenous immunoglobulin Treatment; the PETIT study on severe hemolytic disease of the fetus and newborn. *Am J Obstet Gynecol.* 2018 Sep; 219(3):291.e1-291.e9

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. När fostret har krävt intrauterin blodtransfusion (IUT) bör förlossningen planeras till graviditetsvecka 37+0 men ibland något tidigare beroende på senast givna IUT och hur snabbt fostrets Hb-värde beräknas sjunka (1). 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 IUT givits under graviditeten. Vid mild immunisering och stabil låg titer (se Tabell 1, kapitel 7) kan spontan värkstart inväntas oavsett graviditetslängd. Vändningsförsök är inte kontraindicerat. Fördelen med vaginal förlossning överväger risken för fetomaternell transfusion i samband med vändningen.

Förlossningen ska planeras i samråd mellan obstetriker, neonatolog och transfusionsmedicinare. Vid immunisering med måttlig till hög risk för hemolytisk sjukdom av foster och nyfödda ska förlossning ske på universitetssjukhus/regionsjukhus där kunskap och erfarenhet av att ta hand om nyfödda med hemolytisk sjukdom finns (2). Vid mild immunisering med låg risk för hemolytisk sjukdom hos foster och nyfödda (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.

Inför förlossning bör man överväga 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 (exempelvis tidigare stor postpartumblödning, flerbörd, koagulationsrubbnings, misstanke om placentakomplikationer). 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, och kan ta tid att få fram. Transfusionsmedicin ska därför alltid kontaktas i god tid när en kvinna som genomgått IUT ska förlösas.

I samband med födelsen ska följande prover i navelsträngsblod tas vid samtliga fall av erythrocyttimmunerisering:

DAT, EVE, Hb, totalt bilirubin (konjungerat och okonjungerat), retikulyocyter. Blodgruppering tas om barnet inte har typats med fetalt RHD under graviditeten, eller om det finns riska att barnet kan behöva blodtransfusion.

Om IUT utförts ska följande navelsträngsprover tas i samband med partus :

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

I samband med cordocentes och första IUT utförs blodgruppering på fetalt blod. Neonatal blodgruppering av barnet efter IUT är inte möjligt, då det är givarblod som cirkulerar i barnet.

Sen avnavling kan med fördel tillämpas, men navelsträngen bör hållas lång för ev. behov av kateterisering.

Prekonceptionell rådgivning/inför nästa graviditet

Erythrocyttimmunerisering är inget skäl till att avråda en kvinna från att skaffa fler barn. Även mycket allvarlig erythrocyttimmunerisering 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 erythrocyttimmunerisering 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 anti-

genet. 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 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.
- Navelsträngsprover ska tas: DAT, EVE, Hb, totalt bilirubin (konjungerat och okonjungerat), retikulyocyter. Blodgruppering tas om barnet ska ha blodtransfusion.
- Om IUT utförts tas navelsträngsprover i samband med partus: DAT, blodstatus, totalt bilirubin (konjungerat och okonjungerat), albumin, retikulyocyter, ferritin.
- 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.

Referenser

1. Castleman JS, Kilby MD. Red Cell Alloimmunization: A 2020 Update. *Prenatal Diagnosis*. 2020;40:1099-1108.
2. Zwiers C, van Kamp I, Oepkes D, Lopriore E. Intrauterine transfusion and non-invasive treatment options for hemolytic disease of the fetus and newborn - review on current management and outcome. *Expert Rev Hematol*. 2017 Apr;10(4):337-344.

10. Neonatal handläggning vid hemolytisk sjukdom

Bakgrund

Hemolytisk sjukdom hos foster och nyfödda (HDFN) orsakad av erythrocyttimmunisering kan ge postnatala komplikationer såsom allvarlig hyperbilirubinemi, akut bilirubencefalopati och i förlängningen kronisk bilirubencefalopati, även kallat kernikterus. HDN (Hemolytic Disease of the Newborn), vilket är synonymt med HDFN efter födelsen, kan också leda till andra komplikationer, som både tidig och sen anemi samt leverpåverkan. Postnatal behandling innefattar huvudsakligen intensiv fototerapi, utbytestransfusion och erythrocytttransfusion. Att förebygga och förhindra utveckling av kernikterus är det primära syftet för den postnatala behandlingen av HDN, men behandlingsstrategierna syftar också till att minimera risken för andra komplikationer.

Under de senaste årtionden har det skett en stor utveckling av prenatala behandlingsstrategier som har lett till betydande minskning i perinatal mortalitet till följd av HDFN. Innan introduktionen av RhD profylax 1969 och intrauterina transfusioner (IUT) under 1980-talet var den perinatala mortaliteten cirka 50 procent och den postnatala morbiditeten mycket hög (1). Idag är den perinatala mortaliteten vid HDFN mycket låg, i västvärlden och vid högspecialiserade center överlever mer än 95 procent (2). Vid erythrocyttimmunisering under graviditet är dock den postnatala graden av HDN svår att förutsäga 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 för-

hindra dödlighet, till att tillgodose framtida god hälsa. Likaså har betydelsen av utfallsmått för både kort- och långtidsmorbiditet blivit allt viktigare.

Incidensen i Sverige av behandlingskrävande HDN till följd av erythrocyttimmunisering under graviditet är ofullständigt känd. I Svenska neonatala kvalitetsregistret (SNQ) fanns under 10-årsperioden 2011-2020 totalt 750 barn registrerade med diagnoskoden RhD immunisering enligt ICD-10, vilket grovt motsvarar en incidens på 0,7/1000 födda. Observera att detta är icke-validerade data och inte omfattar immuniseringar mot andra antigen än Rh. Av dessa behövde 26 procent behandling med utbytestransfusion. I en retrospektiv genomgång från Stockholm av utfallet efter IUT på indikationen erythrocyttimmunisering behövde 97 procent av överlevande barn behandling med fototerapi och 61 procent genomgick en eller flera utbytestransfusioner postnalt (3). Konstaterad erythrocyttimmunisering 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. Merparten av barn till erythrocyttimmunerade mödrar kommer dock att födas på läns- eller länsdelssjukhus.

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 erythrocyttimmunisering kan variera mycket. Det förekommer

allt ifrån intrauterint behandlingskrävande anemi, med i de svåraste fallen utveckling av hydrops fetalis och intrauterin död, till postnalt både mild hyperbilirubinemi, som inte ens kräver behandling och långdragen behandlingskrävande ikterus och/eller grav anemi med cirkulatorisk påverkan,

Hydrops fetalis på basen av grav anemi innebär att fostret inte längre förmår kompensera och därför utvecklar hjärtsvikt med multiorganpåverkan. Vid födelsen är barnet då oftast svårt påverkat med symptom i form av blekhet, generella ödem, ascites, hydrothorax samt förstorat hjärta. Lever och mjälte är ofta förstora på grund av extramedullär blodbildning respektive hemolys. Detta tillstånd har efter införandet av IUT blivit ovanligt. Även utan hydrops fetalis så kan cirkulatorisk påverkan efter födelsen vara akut och försvåra den postnatala omställningen. Barnet uppvisar då också ofta en uttalad andningsstörning som kräver aktiva åtgärder redan på förlossningsrummet, följt av fortsatt full neonatal intensivvård och snar utbytestransfusion. Eftersom det vid immunisering inte handlar om akut blodförlust utan om en mer långdragen, kronisk anemi bör blodtransfusion ges som en utbytestransfusion för att inte volymsbelasta cirkulationen och 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 aggraverad anemi sekundärt till benmärgsdepression. Detta kan presentera sig kliniskt med trötthet och dålig viktutveckling flera veckor efter avslutad neonatalvård (se nedan).

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 exempelvis sepsis. Merparten av cirkulerande okonjugerat bilirubin, >99 procent, är bundet till albumin. Analys av den fria, obundna fraktionen okonjugerat bilirubin, som sannolikt har stor betydelse för neurotoxiciteten, har visat sig vara mycket komplicerat och kliniskt

användbara metoder saknas. Praxis är därför att alljämt förlita sig på bestämning av totalt bilirubin i serum där den okonjugerade andelen uppskattas genom att även konjugerat bilirubin analyseras. 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 Bilirubin Induced Neurologic Dysfunction (BIND)(4).

Bedömning och diagnostik

I mödravårdsscreeningen ingår blodgruppering och erytrocytantikroppsscreening, vilket innebär att immunisering numera oftast är diagnostiserad redan prenatalt (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 HDN ibland en mycket svår uppgift.

Den pre- och postnatala diagnostiken kan vara svårtolkad. Antikroppstitrar 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 förut-sättningar för t ex 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 immunisering som kräver åtgärder. Omvänt kan DAT efter upprepade IUT tillfälligt bli negativ trots säkerställd immunisering. Detta kommer sig av att inte tillräckligt många antikroppsmantlade erythrocyter finns för att detektera positiv DAT, eftersom transfusioner genomförts med erythrocyter som är negativa för det antigen antikropparna är riktade emot. Likaså innebär en positiv DAT hos en RhD positiv nyfödd till en moder som erhållit antenatal RhD profylax, som regel inte att en RhD immunisering utvecklats. Given RhD profylax har gått över till barnet och förorsakar på så sätt vanligen en ”passiv positiv DAT” som inte kräver någon åtgärd.

Vid erythrocytimmunisering kan det hemolytiska förloppet skilja sig betydligt från fall till fall, trots att titervärden varit likartade. Allt från obefintlig hemolys trots höga titrar till mycket kraftig hemolys vid måttliga titernivåer kan förekomma. Vidare kan kombinationen av flera antikroppar förekomma, där den adderade effekten är svår att förutsäga. Prenatal behandling med IUT kan dessutom radikalt förändra det postnatale förloppet så att en förväntad tidig utveckling av kraftig ikterus i stället initialt presenterar sig med ett mildt och lättbehandlat förlopp, men däremot senare transfusionskrävande anemi p.g.a. benmärgsdepression blir ett huvudproblem.

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 utbliven utbytestransfusion riskeras i vissa fall en utdragen hemolytisk reaktion, som leder till behov av långvarig fototerapi och i stället ökad risk för utveckling av uttalad sen anemi med behov av upprepade erythrocyttransfusioner. En individuell riskbedömning behöver alltid göras tidigt i vårdförloppet.

FAKTARUTA 1

- DAT påvisar om derythrocytimmuniseringsgraden finns antikroppar bundna till fetala erythrocyter in vivo och ger enbart ett positivt eller negativt svar.
- DAT besvarar inte frågan mot vilket antigen antikropparna är riktade (D, c, A, B eller annat antigen).
- DAT ger ingen information om graden av hemolys och predikterar inte bilirubinets stegringstakt.
- Antenatal RhD profylax given under tredje trimestern kan ge ”passiv” DAT-positivitet, vilken som regel ej kräver någon åtgärd.
- Efter IUT, då fostrets blodvolym ersatts, kan blodgruppering vara svårbedömd och DAT negativ trots att immunisering de facto föreligger.
- Positiv DAT behöver enligt ovanstående resonemang inte alltid föranleda någon åtgärd.

Riskbedömning

Vid känd erythrocytimmunisering under graviditet rekommenderas en kombination av titerbestämningar, ultraljud med inkompensationsbedömning samt mätning av cerebrala blodflöden 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 neonatale bedömningen och understryker vikten av nära perinatalmedicinskt samarbete mellan obstetiker, neonatologer och transfusionsmedicinare för att tillgodose optimalt omhändertagande av barn till erythrocytimmuniserade mödrar. Riskbedömningen postnatale 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 stegringstakten (kurvans lutning) kan man då visuellt prognostisera hur kraftig bilirubinstegring man kan förvänta sig. Övriga faktorer och fynd som är till hjälp när man bedömer risken för svår HDN är hemoglobin (Hb) och bilirubinnivå i navelsträngsblod (tidpunkt 0), kliniskt status, samt eventuell förekomst av hydrops respektive hepatosplenomegali. Retikulocyter speglar benmärgsaktiviteten och kan vara av värde hos nyfödda som genomgått IUT. Höga retikulocyt-nivåer innebär att det finns förutsättning för kraftig hemolys tidigt i förloppet. Omvänt indikerar låga retikulocyt-nivåer benmärgsdepression och därmed sannolikt lägre risk för en tidig och svår hemolys. Istället föreligger då en risk för utveckling av ökad hemolys och anemiutveckling i ett senare skede, när den egna erytropoesen kommit igång. Efter upprepade IUT kan det kliniska förloppet förändras till att mer handla om långdragen måttlig ikterus med en senare utveckling av transfusionskrävande anemi. Därför kan det, speciellt vid mycket höga titrar, vara aktuellt med postnatal utbytestransfusion även vid relativt måttlig bilirubinstegring (vg se nedan under rubrik "utbytestransfusion").

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/neonatalog/transfusionsmedicinare inom regionen, kan följande tabell användas som vägledning när risken för utveckling av svår HDN 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 förlossning vid känd erytrocyttimmunerisering planeras i samråd mellan obstetriker, neonatalog och transfusionsmedicinare. Då prenatal riskbedömning enligt kapitel 7 indikerar måttlig till hög risk för HDN 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 allvarlig HDN kan, efter bedömning, förlossning ske på hemortssjuk-

Tabell 1. Riskbedömning av barn till mor med känd erytrocyttimmunerisering

	Låg risk	Intermediär	Hög risk
Grad och typ av immunisering (se kapitel 7)	Titer max 8	Titer 16-32	Titer ≥ 64
Anemi (Hb i navelsträng, g/L)	>140	120-140	<120
Bilirubin (navelsträng, $\mu\text{mol/L}$)	<30	30-80	>80
Kliniskt status	Välmående	Adaptionsstörning	Tecken till hydrops eller cirkulatorisk påverkan
Stegringstakt bilirubin ($\mu\text{mol/L/timme}$)	<4	4-8	>8

OBS! Använd tabell med försiktighet efter IUT, se text ovan.

hus. Rekommenderad provtagning i anslutning till förlossningen finns beskriven i kapitel 9 samt Faktaruta 2. Det finns inga riktigt tillförlitliga test för att värdera graden av pågående hemolys. Retikulocytantal kan dock användas som en indikation på aktiv hemolys vid värden $>100 \times 10^9/L$. Låga värden efter IUT kan tala för nedtryckt egen hematopoes. Konjugerat bilirubin bör ingå i bedömningen för att tidigt identifiera eventuell kolestas samt albumin som ett mått på leversyntes.

FAKTARUTA 2 Navelsträngsprover:

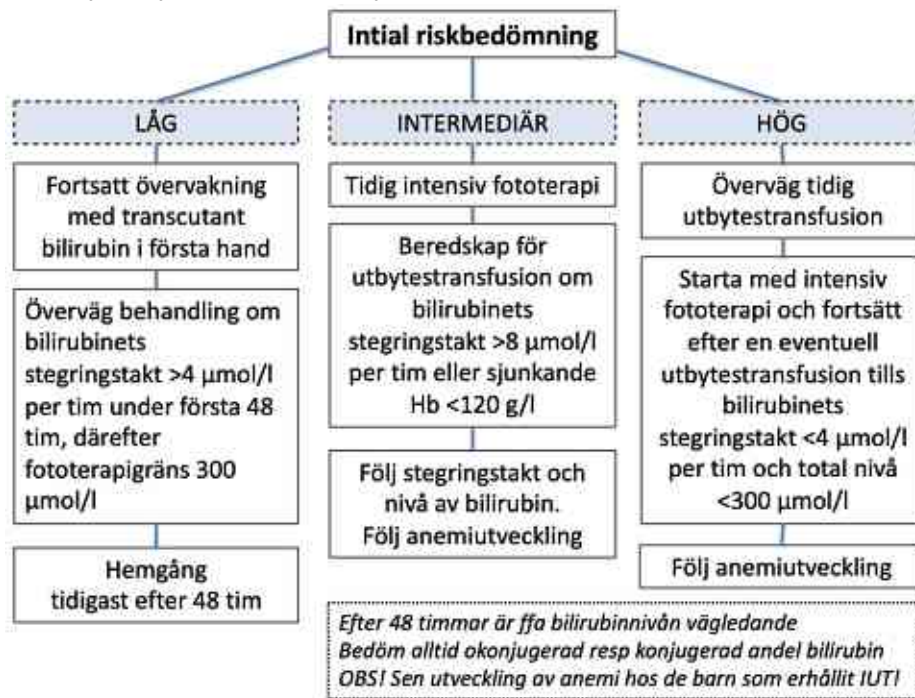
- *Alla med känd immunisering:* Blodgruppering, DAT, EVF, Hb, totalt bilirubin (konjugerat och okonjugerat) och retikulocyter
- *Om IUT utförts:* DAT, blodstatus, total bilirubin (konjugerat och okonjugerat), albumin och retikulocyter

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 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.

Behandling

Direkt efter förlossningen är det kliniskt tillstånd, Hb och bilirubinnivåer i navelsträng som, i kombination med riskbedömningen utifrån antenatala faktorer, är vägledande för val av behandling, se Figur 1. Därefter är behandling beroende av kliniskt förlopp och styrs framför allt av bilirubinets stegringstakt och anemiutveckling. En tydlig hepatomegali indikerar extramedulär erythropoes, vilket som regel innebär att en intensivare behandling behövs. Den tidigare beskrivna riskbedömningen kan

Figur 1. Behandlingsstrategier utifrån riskbedömning



användas som vägledning i valet av initial behandlingsstrategi. 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 okonjugerat bilirubin. Följande behandlingsalternativ finns: fototerapi, utbytestransfusion och farmakologisk behandling.

Fototerapi

Intensiv fototerapi 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 (2), risken för sen anemi bör dock beaktas i enlighet med ovan.

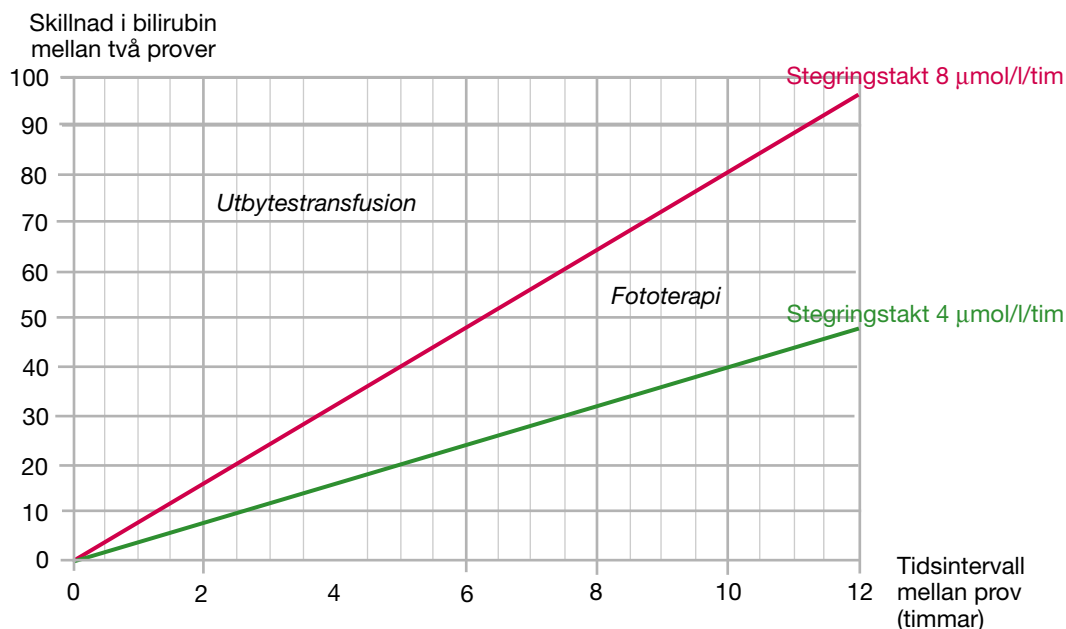
Indikation för fototerapi utgår ifrån:

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

Under de första 48 timmarna bör alltid bilirubinets stegringstakt vara vägledande framför totalnivån, men vid svår immunisering kan stegringstakten behöva beaktas även senare i förloppet. En stegringstakt mellan 4-8 mol/L/tim är indikation för fototerapi. Genom att räkna ut skillnaden mellan två bilirubinvärden och plotta mot tidsintervallet kan stegringstakten åskådliggöras grafiskt, Figur 2. Observera att det första bilirubinvärdet som används för att beräkna stegringstakten ska ej vara från navelsträngsprovet och inte heller prov direkt efter avslutad utbytestransfusion (falskt för låga).

Efter 48 timmar bör bilirubinets totalnivå vara vägledande, men om bilirubinnivån överstiger gränsvärde måste det givetvis beaktas oavsett tidpunkt. Vid erythrocytimmunisering

Figur 2. Behandling utifrån bilirubinets stegringstakt.



OBS! Första värdet för bedömning av stegringstakten bör ej vara navelsträngsprov och ej prov taget tidigare än 4 tim efter avslutad utbytestransfusion!

är rekommenderade behandlingsgränser satta 50 mol/L lägre än vid hyperbilirubinemi utan känd riskfaktor, eftersom utvecklingen av bilirubinnivåer vid immunisering 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 fototerapigräns vid totalt bilirubin 300 mol/L. Vid lägre gestationsåldrar saknas klar evidens, men förslag till riktlinjer för behandlingsgränser finns i Tabell 2.

Tabell 2. Behandlingsgränser EFTER 48 timmar i relation till gestationsålder (GA) vid SAMTIDIGT KÄND erytrocytimmunisering.

GA veckor+dagar	Ljusbehandling	Utbytestransfusion
Övervägs vid bilirubin ($\mu\text{mol/L}$) överstigande:		
$\geq 37+0$	300	425
35+0 - 36+6	275	375
34+0	250	350
32+0	200	300
28+0	150	250
24+0	100	200

Fototerapi reducerar cirkulerande nivåer av okonjugerat bilirubin hos nyfödda barn genom fotooxidation och omvandlar bilirubin till vattenlösliga och icke neurotoxiska bilirubin-isomerer (lumirubin eller fotobilirubin) vilka kan utsöndras via galla, avföring och urin, oberoende av konjugeringsförmågan i levern (6).

Effektiviteten av fototerapi är beroende av flera olika faktorer; blågrönt 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 $30 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ och ett avstånd på cirka 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 (7). Intensiv fototerapi innebär att ljuseffekten ökas till $>45 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$. 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 (obs typ av ljuskälla), samt kompletterande fiberoptisk ljusmadrass 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 fototerapi inledas. Detsamma gäller i väntan på utbytestransfusion. Intensiv fototerapi definieras som fototerapi med tre ljuskällor eller motsvarande effektökning. Ju högre bilirubinvärde desto effektivare blir sänkningen under den inledande fasen av behandlingen. 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 (8).

Under pågående behandling följs bilirubin en till sex gånger per dygn, tätt vid höga/stigande värden respektive glesare vid stationära, sjunkande nivåer. När behandlingen avslutats kontrolleras bilirubin och därefter vid behov inom ett dygn för att bedöma eventuella ”rebound” effekter (9). Bilirubinnivån kan åter öka efter avslutad behandling, särskilt vid svår immunisering och hos de barn som har behandlats med fototerapi tidigt.

Det är viktigt att bedöma hur stor del av det totala bilirubinet som utgörs av okonjugerat respektive konjugerat bilirubin. Det är nivån av det okonjugerade bilirubinet som är toxiskt vilket avgör om det ska behandlas eller ej. Ett tillstånd med uttalad cholestas med i huvudsak konjugerad hyperbilirubinemi infinner sig ibland efter de inledande behandlingsdagarna. Fortsatt fototerapi kan då riskera att ge sk ”bronze baby syndrom”. I dessa fall ska man avbryta behandlingen om icke toxiska nivåer av okonjugerat bilirubin föreligger och behandlingen kompletteras med extra K-, A-, D- och E-vitamin samt ursodexycholesyra enligt de gängse principerna för cholestas (v.g. se nedan).

Utbytestransfusion

Behovet av utbytestransfusion hos barn med HDN anges till allt mellan 20-70 procent. Den stora variationen beror på att olika gränsvärden används för vid vilken bilirubinnivå 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 (10). Riskerna innefattar blödningar, arytmi, trombocytopeni, hypokalcemi, hyperkalemi, trombos i vena porta, nosokomial infektion och nekrotiserande enterokolit. Ingreppet utförs numera alltmer sällan vilket medför att erfarenheten bland barnläkare minskar.

Behovet av utbytestransfusion uppkommer 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 utförs denna behandling vid 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. Vid remittering för utbytestransfusion av barn med höga bilirubinnivåer, ska fototerapi påbörjas på plats och om möjligt fortsätta under transport för att minska risken för bilirubintoxicitet.

Indikation för utbytestransfusion föreligger om:

- risken bedöms som hög (enligt Figur 1)
- bilirubinets stegringstakt är $> 8 \text{ mol/L/tim}$
- bilirubinets totalnivå överstiger gräns (enligt Tabell 2).

Vid känd HDN hos nyfödd med tecken till svår hemolytisk sjukdom där allmäntillståndet är påverkat (apné, blekhet, hydrops, ödem eller hepatosplenomegali) ska utbytestransfu-

sion utföras så snart som möjligt efter partus. Om ovanstående symtom inte föreligger kan resultat av navelsträngsprover inväntas. Om Hb är $< 120 \text{ g/L}$ och S-bilirubin $> 80 \text{ umol/L}$ i kombination med prenatal bedömning talande för hög risk (hög titer, MCA-flöden) är det troligt att barnet har en hemolytisk sjukdom av den grad 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. Detta kan leda till en senare uppkommen hemolys och därpå följande anemi som uppkommer först vid två till sex veckors ålder, 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 blodtransfusioner har rapporterats (11). 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 prenatalt förlopp och immuniseringens svårighetsgrad. Kunskapsläget är dock ännu oklart varför systematiserad uppföljning av samtliga barn som genomgått IUT bör genomföras. Utbytestransfusion avlägsnar cirka 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 fyra timmar efter blodbyte har en ny jämviktsnivå etablerats. Denna nivå brukar ligga cirka 20-25 procent under bilirubinvärdena före blodbyte.

FAKTARUTA 3**Egenskaper hos blodkomponenter för transfusion i neonatalperioden**

- Utbytesblodet utgörs av högst 5 dygn gamla leukocytbefriade erythrocyter av blodgrupp O som saknar de antigen som modern har antikroppar emot.
- Supernatanten bestående av SAGM-lösning tas bort och ersätts med färskfrost plasma eller Octaplas LG till EVF cirka 0,5.
- Vid utbytesblod utan tidigare IUT är bestrålning rekommenderad förutsatt att det inte fördröjer transfusion. Utbytesblod vid tidigare IUT ska vara bestrålat.
- I fall av "top up" transfusion vid tidigare IUT rekommenderas bestrålade komponenter upp till 6 månader efter partus (fullgänt graviditet).

Intravenös immunoglobulinbehandling

Det finns rapporter som visar att administration postnalt av intravenöst immunoglobulin (IVIG) minskar behovet av utbytestransfusion, men de enda två randomiserade placebo-kontrollerade studierna visar ingen effekt (12). Behandlingen anses säker, men sällsynta allvarliga biverkningar finns beskrivna och en meta-analys har visat en signifikant ökad risk för nekrotiserande enterokolit associerat med IVIG-behandling (13). Slutsatsen i den senaste systematiska genomgången från Cochrane är att det råder fortsatt tveksamhet angående både effekt och säkerhet (12). Selektiv användning av IVIG, i situationer då intensiv ljusbehandling inte räcker för att kontrollera bilirubinstegringen eller då bilirubinnivån snart förväntas överstiga gränsen för utbytestransfusion, används i Norge och har minskat behovet av utbytestransfusioner. Rekommendationen är att IVIG kan ges i utvalda fall, men bör användas restriktivt.

Farmakologisk behandling***Fenobarbital***

Fenobarbital stimulerar glucuronyltransferas aktivitet men det tar ett par dagar att inducera dess aktivitet vilket gör fenobarbital till ett olämpligt val vid akut hyperbilirubinemi. Prenatal 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 ofullständigt (15).

Anemi

Anemi med cirkulatorisk påverkan är alltid en akut situation som kräver omedelbar individuell bedömning. Observera att vid erythrocyt-immunisering 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 innehåller andra antigen, exempelvis Rhc-antigenet.

En sen komplikation till svår HDFN, särskilt om fostret genomgått upprepade intrauterina blodtransfusioner, är postnatal hyporegenerativ anemi (16). Tillståndet karakteriseras under de första tre till fyra månaderna efter födelsen av transfusionskrävande anemi i kombination med låga retikulocytal. 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" transfusion, avgörs av kliniskt tillstånd hos barnet i kombination med Hb-värde

och eventuellt retikulocyttal. Exakta transfusionsgränser saknas dock. I en studie har transfusionskrävande anemi, definierat som $Hb < 80$ g/L rapporteras 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. Retikulocytvärden kan vara vägledande i dessa situationer. Den grupp av barn som hade fått IUT hade betydligt lägre retikulocytvärden (6).

Erytropoetin

Erytropoetin har prövats vid anemi, men tillsvidare saknas evidens för denna typ av behandling, varför den inte kan rekommenderas utanför rena studieprotokoll för randomiserade kliniska prövningar (18).

Järn

Eftersom barn som fått IUT har ett järnöver-skott ska ytterligare järn ej ges. Höga ferritin nivåer har uppmätts i navelsträngsblod (19). Överväg 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.

Folsyra

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

Trombocytopeni

Det finns ett begränsat antal studier som visar att foster med erythrocyttimmunisering 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 cordocentes. Vid Kell-immunisering förefaller risken för fetal trombocytopeni vara lägre, cirka 10 procent, och mindre allvarlig (20). Orsaken till trombocytopeni vid erythrocyttimmunisering är inte helt fastlagd. Både minskad produktion och ökad destruktion kan spela roll. Kombinationen med andra kända riskfaktorer, såsom pre-

eklampsi, 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 $TPK < 150 \times 10^9/L$) hos barn med HDFN har rapporterats till 26 procent. Svår trombocytopeni, med $TPK < 50 \times 10^9/L$, fann man hos 6 procent av barnen. Tre oberoende riskfaktorer identifierades: IUT, tillväxthämning och prematuritet, där de två sistnämnda båda gav drygt tre gångers riskökning (20).

Efter utbytestransfusion med dubbla blodvolymen uppstår alltid trombocytopeni, många gånger med $TPK < 50 \times 10^9/L$. Värdet bör följas till normalisering och behovet av trombocyttransfusion styras av den kliniska bilden.

FAKTARUTA 4

- En fjärdedel av barnen med HDN uppvisar trombocytopeni vid födelsen.
- Ökad risk för trombocytopeni efter intrauterina transfusioner (fullständigt blodstatus från navelsträng rekommenderas efter IUT, se kapitel 9)
- HDN tillsammans med andra riskfaktorer, såsom tillväxthämning, prematuritet och preeklampsi, bör föranleda ökad observans av trombocytnivåer.

Cholestas och leverpåverkan

Det finns en association mellan HDN orsakad av erythrocyttimmunisering och cholestatisk leversjukdom beskrivet i ett fåtal studier (21). Incidensen cholestas, definierat som konjugerat bilirubin > 20 procent av totalt bilirubin, var 7 procent i en ännu opublicerad populationsbaserad studie från Stocholmsregionen baserad på data från GravImm registret under en 12-årsperiod (Teng et al, manuskript). Två oberoende riskfaktorer identifierades, IUT

behandling (oddskvot 17) och immunisering med multipla antikroppar (oddskvot 11). Cholestasen uppträder tidigt och finns sannolikt redan vid födelsen i många fall och det är därför viktigt att tidigt kontrollera även den konjugerade bilirubinfraktionen. Orsaken till cholestas vid HDN är ofullständigt känd. Mekanismer som har föreslagits är höga nivåer av bilirubin som ansamlas och blockerar gallcanaliculi (även kallat inspissiated 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 RhD 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 cholestas. Transhepatisk punktion i samband med IUT skulle också teoretiskt kunna orsaka leverskada och därmed leda till cholestas, men det sambandet är ej belagt. Cholestas vid HDN har också kopplats till en ökad järnbelastning, sekundärt till IUT. Risken för järnbelastning ökar vid upprepade transfusioner vilket korrelerar till höga ferritinnivåer vid födelsen. Vid svår HDN ses ibland kongenital cholestas 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 utbytes-transfusion, har sådan behandling ingen etablerad plats vid cholestas efter HDN. Däremot bör behandlingen, i samråd med barnleverspecialist, inbegripa tillförsel av fettlösliga vitaminer A, D, E, K samt ursodeoxycholsyra för att förbättra gallflödet.

Fototerapi är kontraindicerat vid konjugerad hyperbilirubinemi, såvida inte okonjugerad hyperbilirubinemi också föreligger. Cholestasen förefaller oftast gå i regress under några veckor upp till tre månader och inga fall av leversvikt vid två års ålder kunde detekteras i Stockholms kohorten (Teng et al, manuskript), men långtiduppföljning saknas.

FAKTARUTA 5

- HDN är associerat med cholestas.
- Cholestas vid HDN uppträder oftast tidigt efter födelsen.
- Konjugerat bilirubin bör kontrolleras i navelsträngsprov eller tidigt på barnet då det har betydelse för val av behandling.
- Vid känd HDN bör cholestas med leverpåverkan inte föranleda misstanke om annan underliggande leversjukdom.

Uppföljning

Effekterna på lång sikt efter HDN är fortfarande ofullständigt 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 HDN och svår fetal anemi uppvisade normal psykomotorisk utveckling vid två års ålder (23). Antalet barn med diagnosticerad cerebral pares var något högre jämfört med populationen i övrigt, men incidensen svår utvecklingsförsening och bilateral 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 två 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 HDN behövs strukturerad uppföljning. Det Nationella uppföljningsprogrammet 2015 (BLF/Svenska neonatalföreningen) definierar neonatala högriskbarn och rekommenderar 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 HDN 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 SNQ, samt vidarebefordras till befintligt register avseende immuniseringar under graviditet, GravImm.

FAKTARUTA 6

- Långtidsuppföljning av barn med HDFN rekommenderas
- efter intrauterina transfusioner
- postnatal utbytestransfusion
- neurologiska symptom relaterade till hyperbilirubinemi
- Rekommenderad uppföljning (Nationella uppföljningsprogrammet)
- inom 2 mån: klinisk bedömning och tillväxt, blodstatus för bedömning av sen anemi, efter IUT överväg kompletterande provtagning med leverstatus och järnstatus, hörselscreening med ABR (hjärnstamsaudiometri)
- 1 år: klinisk utvecklingsbedömning och tillväxt
- 2 år: läkarbedömning med tillväxt, psykologbedömning av psykomotorisk utveckling enligt Bayley Scale of Infant Development (BSID-III) samt autismscreening (M-CHAT)
- 5,5 år: läkarbedömning inklusive hälsoformulär, psykologbedömning av utveckling enligt WPPSI-IV, sjukgymnastbedömning av motoriken enligt Movement-ABC
- Uppföljningsdata registreras i SNQ samt GravImm.

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 ABO-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 Inspissiated bile syndrome / kolestas
- P61.4 Andra medfödda anemier som ej klassificeras annorstädes

Referenser

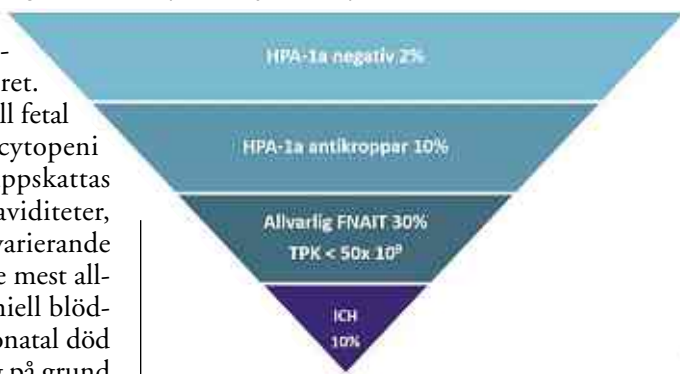
1. Stockman III JA. Overview of the State of the Art of Rh Disease: History, Current Clinical Management, and Recent Progress. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 2001;23, (8):554-62.
2. Ree IMC, Smits-Wintjens V, van der Bom JG, van Klink JMM, Oepkes D, Lopriore E. Neonatal management and outcome in alloimmune hemolytic disease. *Expert Rev Hematol*. 2017;10(7):607-16. doi:10.1080/17474086.2017.1331124.
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-Hamerman L. The clinical syndrome of bilirubin-induced neurologic dysfunction. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2015; 20:6-13.
5. American Academy of Pediatrics Subcommittee on H 2004 Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 114:297-316.
6. Maisels MJ, McDonagh AF 2008 Phototherapy for neonatal jaundice. *N Engl J Med* 358:920-928.
7. Djokomuljanto 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.
8. Hansen TW 1997 Acute management of extreme neonatal jaundice--the potential benefits of intensified phototherapy and interruption of enterohepatic bilirubin circulation. *Acta Paediatr* 86:843-846.
9. Maisels MJ, Kring E 2002 Rebound in serum bilirubin level following intensive phototherapy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 156:669-672.
10. 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.
11. 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.
12. Zwiers C, Scheffer-Rath ME, Lopriore E, de Haas M, Liley HG. Immunoglobulin for alloimmune hemolytic disease in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3:CD003313. doi:10.1002/14651858.CD003313.pub2
13. Yang Y, Pan JJ, Zhou XG, Zhou XY, Cheng R, Hu YH. The effect of immunoglobulin treatment for hemolysis on the incidence of necrotizing enterocolitis - a meta-analysis. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2016;20(18): 3902-10.

14. Trevett TN, Jr., 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 pre-ogonitor 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/vardprogram>

11. Fetal Neonatal Alloimmun Trombocytopeni

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

Figur 1. HPA-1a epidemiologi och komplikationsrisk



Patofysiologi

Mycket är okänt avseende patofysiologin vid trombocytimmunisering. Enligt tidigare studier, baserade på retrospektiva data och allvarliga fall, sker immuniseringen ofta redan under den första graviditeten, medan nyare prospektiva studier ger stöd för att majoriteten immuniseringar sker vid förlossningen (3,4). HPA-antigen uttrycks på olika funktionella trombocytreceptorer och åtminstone HPA-1a (integrin α IIb β 3) uttrycks även på endotelceller och trofoblaster. Modern exponeras för antigenet på trofoblasten eller vid fetomaternal blödning och utvecklar IgG antikroppar som passerar över placenta till fostret och bryter ner fostrets trombocyter. Antikropparna orsakar också apoptos av tidiga megakaryocyt progenitorer, vilket leder till minskad trombocytproduktion (5).

Blödningskomplikationer

Trombocytopeni vid FNAIT kan vara allt från symtomfri till att leda till allvarliga blödningar, där ICH är den mest fruktade komplikationen. Majoriteten av de mest allvarliga intrakraniella blödningar sker redan under graviditeten, i andra eller tredje trimestern. Hälften av alla rapporterade allvarliga ICH till följd av FNAIT inträffar före graviditetsvecka 28. Data gällande upprepningsrisken av ICH i framtida graviditet är inte känd, men bedöms vara hög.

Diagnostik

För närvarande diagnostiseras FNAIT vanligen när ett barn föds med symptom på trombocytopeni, oftast petechier eller annan blödningsmanifestation. Andra orsaker till utredning kan vara misstanke om intrakraniell blödning vid prenatalt ultraljud eller fosterdöd med ICH eller annan organblödning, samt känd hereditet. Det diagnostiseras cirka tio fall per år i Sverige, men FNAIT är underdiagnostiserat, då det inte finns någon screening implementerad. Enligt en norsk undersökning är det bara omkring 14 procent av alla FNAIT-fall som diagnostiseras (6). Översatt till svenska siffror motsvarar det att det borde finnas cirka 70 fall per år. Allvarlig neonatal trombocytopeni (TPK < 50 x10⁹/L) under de första levnadsdagarna hos i övrigt friska barn bör inge stark misstanke om FNAIT och leda till utredning. I ett maternellt blodprov påvisas antikroppar mot HPA-antigen, anti-HPA-1a eller andra antikroppar mot antigen inom HPA-5,-3, -2 eller -15 systemen. Moderns prov testas även mot faderns trombocyter, för att kunna upptäcka antikroppar mot lågincidensantigen. Modern och fadern genotypas för HPA. Även blodprov från barnet bör analyseras för antikroppar och HPA genotypas. För instruktion om provtagningen kan närmaste universitetslaboratorium kontaktas. Fall som inte kan utredas lokalt bör skickas till Klinisk Immunologi, F79, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge. Den akuta antikropsundersökningen görs med Luminex

teknik och besvaras samma eller påföljande vardag. Analysen upprepas med MAIPA med flödescytometrisk teknik, där test mot faderns trombocyter ingår. HPA-1a typning utförs akut med flödescytometri och upprepas efteråt med genomisk HPA-1a typning (RT-PCR). Övrig HPA typning görs som genotypning (RT-PCR).

Vid kommande graviditet testas modern för antikroppar i graviditetsvecka 12. Om HPA-1a antikroppar påvisas kan icke invasiv diagnostik av fostrets genotyp utföras på maternell plasma. Metoden är i nuläget uppsatt vid några centra i Europa (t.ex. Amsterdam, Barcelona och Paris) och prov kan skickas dit enligt särskild instruktion. Gäller immuniseringen antigen inom HPA-3, -5 och/eller -15 systemen kan prov skickas till Paris för icke invasiv fetal genotypning. Metoden planeras att sättas upp på Karolinska Universitetslaboratoriet.

Det finns ett visst stöd för att hög koncentration av anti-HPA-1a kan prediktera lågt trombocytvärde hos fostret (7). Kvantifiering av anti-HPA-1a nivån utförs på Karolinska Universitetssjukhuset och kan vid en känd trombocytimmunisering följas under en graviditet.

Om en syster till en kvinna, som har fött ett barn med anti-HPA-1a associerad FNAIT, blir gravid, bör hon typas om också hon är HPA-1a negativ, och i så fall riskerar att utveckla anti-HPA-1a. Om hon är HPA-1a negativ kan hon undersökas för HLA-DRB3*01:01. Om hon saknar denna vävnadstyp är risken för HPA-1a-immunisering 25 gånger lägre än om hon är positiv (2). Om hon skulle bilda antikroppar mot HPA-1a är antikropsnivån hos HLA-DRB3*01:01 negativa kvinnor låg och det är sällsynt att dessa kvinnor, även om de är immuniserade, föder barn med allvarlig FNAIT (8).

Antenatal handläggning

Graviditeter med risk för FNAIT ska skötas på specialistmödravårdsmottagningar och fosterultraljud ska utföras vid fostermedicinsk enhet. Majoriteten av intrakraniella blödning-

är på grund av trombocytimmunsiering 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 har fött barn med trombocytopeni och/eller blödningskomplikationer. Flera olika behandlingsalternativ med låg evidens har prövats för att förhindra komplikationer hos fostret och det nyfödda barnet. Intravenöst immunoglobulin (IVIG) förefaller skydda mot ICH vid FNAIT, trots att IVIG inte alltid höjer trombocytalen vid födelsen. IVIG är dock endast utvärderat i retrospektiva studier, behandlingseffekten är osäker och verkningsmekanismen ännu inte helt kartlagd. Fetal trombocyttransfusion via cordocentes har använts tidigare men avråds ifrån idag, då risken för fetala komplikationer samt perinatal död är hög vid invasiva behandling när fostret är trombocytopen. Analys av antikropps nivåer rekommenderas i graviditetsvecka 12, 24 (före start av IVIG) samt i vecka 35.

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 maternell kroppsvikt/vecka från och med graviditetsvecka 12 fram till förlossning.
- Vid anamnes på tidigare barn med trombocytopeni och lindrigare blödningskomplikationer (exempelvis petechier, echymoser) ges IVIG 0,5 g/kg maternell kroppsvikt/vecka från och med graviditetsvecka 24 fram till förlossning. Om endast anamnes på trombocytopeni och inga tecken till lindriga blödningskomplikationer kan man avstå från IVIG i efterföljande graviditet.
- Gravida med andra trombocytantikropps specificiteter än HPA-1a och anamnes på tidigare barn med trombocytopeni och lindriga blödningskomplikationer ges IVIG 0,5 g/kg maternell kroppsvikt/vecka från och med graviditetsvecka 24 fram till förlossning.

- IVIG är inte indicerat till gravida som är HPA-1a-immuniserade som är negativa för HLA-DRB3*01:01.

Innan behandling initieras är det viktigt att utföra ett riktat fosterultraljud för att utesluta att intrakraniell eller annan fetal blödning redan skett. I de fallen ska högdos IVIG 1g/kg/vecka initieras. Ultraljudsundersökning bör upprepas var fjärde vecka under graviditeten. Tillväxtnmätning ska göras vid varje undersökning, samt bedömning av fosterhjärnan. Det finns en viss association mellan FNAIT och tillväxthämning hos fostret.

Ingen säker evidens finns för förlossnings-sätt vid FNAIT. Bedömning får göras utifrån obstetrisk anamnes, men med låg tröskel för planerat kejsarsnitt. Om allvarligare blödningskomplikation såsom ICH i anamnes eller hos det väntade barnet bör förlossning ske med kejsarsnitt. Om vaginal förlossning planeras vid lindrigare fall och hos omfödelska bör instrumentell förlossning och skalpprovtagning undvikas. Förlossning ska planeras i graviditetsvecka 37-38.

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

Screening

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

pågår inom detta område. Det finns pågående projekt med målsättning att utveckla anti-HPA-1a IgG, motsvarande RhD profylax (9).

FAKTARUTA 1 IVIG behandling

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

Neonatal behandling

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

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

Alla barn med $TPK < 50 \times 10^9/L$ utan annan förklaring bör utredas eftersom man då diagnostiserar cirka 90 procent av de fall av trombocytopeni som orsakas av FNAIT. Med lägre gränsvärde missas många och därmed minskar möjligheten att förhindra att komplikationer uppstår vid kommande graviditeter. Symptom på allvarlig blödningsbenägenhet vid neonatal trombocytopeni omfattar pete-

kier, hematom, slemhinneblödningar och intrakraniella blödningar. Merparten av ICH sker redan intrauterint. Därefter är risken för ICH störst i anslutning till förlossningen och efter förlossningen uppstår de flesta blödningarna inom de första 96 timmarna. Hjärnblödningen vid trombocytopeni är ofta parenkymatös snarare än intraventrikulär, vilket ökar risken för bestående skador. Ultraljud hjärna bör alltid göras inom 24 timmar vid allvarlig trombocytopeni, $TPK < 50 \times 10^9/L$.

Provtagning vid misstanke om immunmediad trombocytopeni:

- För instruktion om provtagningen kan närmaste universitetslaboratorium kontaktas.
- För utredning på speciallaboratorium, Karolinska krävs: Prover på mor (5-10 mL EDTA-rör) och far (5 mL EDTA-rör) samt även på barnet (1 mL EDTA); kontaktinformation: Klinisk Immunologi F79, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge, 141 86 Stockholm; växel: 08-58580000, dir 08-58587906. 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 timmar efter födelsen

Det saknas evidens när det gäller optimala transfusionsgränser vid trombocytopeni hos i övrigt välmående nyfödda fullgångna barn i

syfte att reducera blödningsrisk och mortalitet under nyföddhetsperioden. I vårdprogrammet avseende neonatal trombocytopeni (OBS! gäller endast fullgångna barn) som utgår ifrån Barnläkarföreningens vårdplaneringsgrupp för pediatrik hematologi rekommenderas TPK $20 \times 10^9/L$ som transfusionsgräns (10). Vid antikroppsmedierad trombocytopeni kan TPK förväntas falla snabbt och därmed rättfärdiga en mer proaktiv hållning. En nyligen rapporterad systematisk översikt om postnatal behandling av FNAIT rekommenderar TPK $30 \times 10^9/L$ som transfusionsgräns (11), vilket också anges här (nedan), men det är alltid en individuell helhetsbedömning av situationen, med riskfaktorer och förekomst av blödnings-tecken, snarare än det absoluta TPK värdet som bör vara vägledande (12).

I en viss mån har man också på några centra använt IVIG och/eller kortikosteroider som tillägg till transfusion av trombocyter, men det saknas evidens för att denna behandling har effekt.

- Alla misstänkta fall av FNAIT ska, utan att vänta på resultaten av utredningen, behandlas som FNAIT.
- Allvarlig trombocytopeni med TPK $30-50 \times 10^9/L$ utan tecken till blödning: analys av TPK 2 gånger per dygn eftersom TPK kan förväntas falla efter födseln.
- Mycket allvarlig trombocytopeni med TPK $< 30 \times 10^9/L$ eller TPK $< 50 \times 10^9/L$ och tecken till blödningsbenägenhet: trombocyttransfusion.
- Om verifierad ICH: trombocyttransfusion, vid behov upprepat, med målet att hålla TPK $> 100 \times 10^9/L$ initialt, därefter TPK $> 50 \times 10^9/L$ i 7 dygn
- Handskas försiktigt med barnet, minimera invasiva åtgärder och undvik intramuskulära injektioner.

Trombocyttransfusion

Dosering: $10 (-15) \text{ mL/kg}$, ges i normalfallet på en timme. Kan behöva upprepas för att uppnå effekt. Trombocyt koncentrat består av trombocyter som slammats upp i plasma och en särskild näringslösning. De fungerande trombocyterna syns som vita slöjor, ”änglahår” i vätskan. Trombocyter ska aldrig sprutas för hand på grund av risk för högt tryck och trombocyttaggregation. Trombocyt koncentrat kan ges i venös infart och ska alltid administreras ensamt. Trombocyter som saknar det antigen som modern är immuniserad mot är det optimala alternativet, men vanligtvis finns inte det i lager på blodcentralen. När det gäller antikroppar mot HPA-1a finns typade HPA-1a negativa givare som kan kallas in, men det är oftast inte möjligt förrän nästa dag, och trombocyt koncentrat ska produceras och testas innan de kan lämnas ut. Trombocyter som saknar det antigen som modern är immuniserad mot ger högre TPK stegring än trombocyter från slumpmässiga givare, men i de flesta fall ökar TPK värdet till $> 30 \times 10^9/L$ även med trombocyter från slumpmässiga givare. Den rutin som rekommenderas och vanligen används är att man ger trombocyter från befintligt lager i det akuta läget och eventuellt kallar in en typad givare tills nästa vardag. Transfusion av trombocyter ska aldrig fördröjas i väntan på kompatibla trombocyter.

Uppföljning av barn vid FNAIT:

Det vanliga är att trombocytopenin går i regress och TPK stabiliserar sig på en normal nivå inom en till två veckor, men i sällsynta fall kan trombocytopenin kvarstå upp till åtta veckor. Det är viktigt att följa TPK tills värdena är normaliserade och stabila utan behandling. Vid ultraljudsverifierad intrakraniell blödning bör kompletterande utredning med MR hjärna göras inom första levnads månaden. 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 Klinisk Immunologi F79, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge, 14186 Stockholm, växel: 08-58580000, dir. 08-58587906
- Vid $TPK < 30 \times 10^9/L$ och blödningsrisk bör trombocyttransfusion ges. Kontakta transfusionsmedicin för diskussion om val av trombocyter/om kompatibla trombocyter finns tillgängliga.
- Vid tidigare känd trombocytimmunsering ska den gravida kvinnan remitteras i den första trimestern till specialismödravård för planering av graviditeten och handläggning.

FAKTARUTA 3**Klinisk immunologi F79,
Karolinska Universitetssjukhuset**

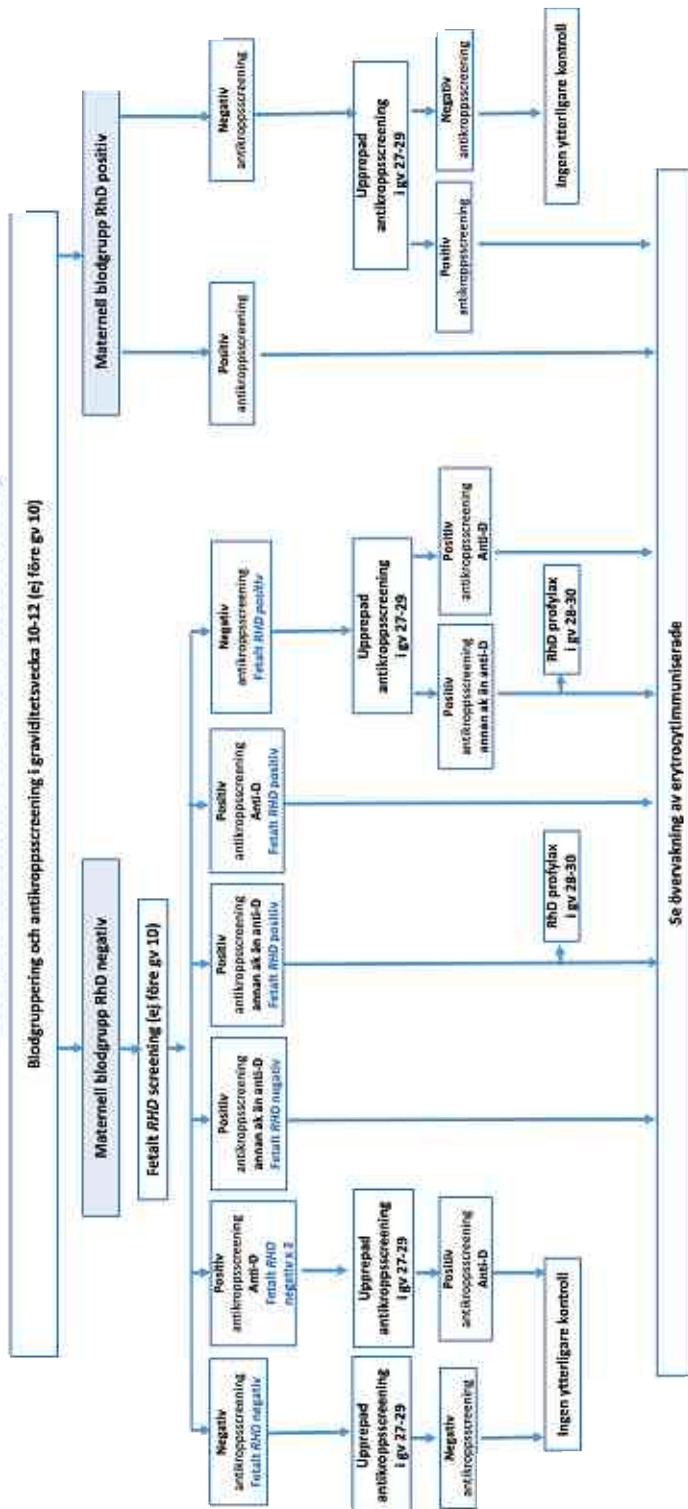
Diagnostiken görs akut dagtid vardagar på avdelningen för Klinisk Immunologi F79, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge och akutsvar ges samma dag. Klinisk Immunologi F79, Karolinska Huddinge, 141 86 Stockholm, växel: 08-585 800 00, dir. 08-585 879 06

Referenser

1. Peterson JA, McFarland JG, Curtis BR et al. Neonatal alloimmune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis and management. *Br J Haematol* 2013; 161: 3-14.
2. Kjeldsen Kragh J, Olsen KJ. Risk of HPA-1a-immunization in HPA-1a-negative women after giving birth to an HPA-1a-positive child. *Transfusion* 2019; 59: 1344-52.
3. Kjeldsen-Kragh J, Killie MK, Tomter G, et al. A screening and intervention program aimed to reduce mortality and serious morbidity associated with severe neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Blood* 2007; 110: 833-9.
4. 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: 1945-56.
5. Liu ZJ et al., Suppression of in vitro megakaryopoiesis by maternal sera containing anti-HPA-1a antibodies." *Blood* 126(10): 1234-1236.
6. Tiller H, Killie MK, Skogen B, et al.: Neonatal alloimmune thrombocytopenia in Norway: poor detection rate with nonscreening versus a general screening programme. *BJOG* 2009; 116: 594-8.
7. Kjaer M, Bertrand G, Bakchoul T et al. Maternal HPA-1a antibody level and its role in predicting the severity of Fetal/Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia: a systematic review. *Vox Sang* 2019; 114: 79-94.
8. Kjeldsen-Kragh J, Fergusson DA, Kjaer M, et al. Fetal/neonatal alloimmune thrombocytopenia: asystematic review of impact of HLA-DRB3*01:01 on fetal/neonatal outcome. *Blood Adv* 2020; 4: 3368-77.
9. Geisen et al. *J Thromb Haemost* 2022 Dec 22;S1538-7836(22)07822-9. doi: 10.1016/j.jth.2022.11.041.
10. Winiarski J, Elinder G: Vårdprogram vid Neonatal Trombocytopeni Vårplaneringsgruppen för Pediatrisk Hematologi, Svenska Barnläkarföreningen 2013. <http://www.blfnet/onko/page4/page29/files/Neonatalprocent20trcytopenprocent202013pdf>.
11. Baker JM, Shehata N, Bussel J, et al.: Postnatal intervention for the treatment of FNAIT: a systematic review. *J Perinatol* 2019; 39:1329-39. 12. Lieberman L, Greinacher A, Murphy MF et al. Fetal and Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia: recommendations for evidence-based practice, an international approach. *Br J Haematol* 2019; 185: 549-62.

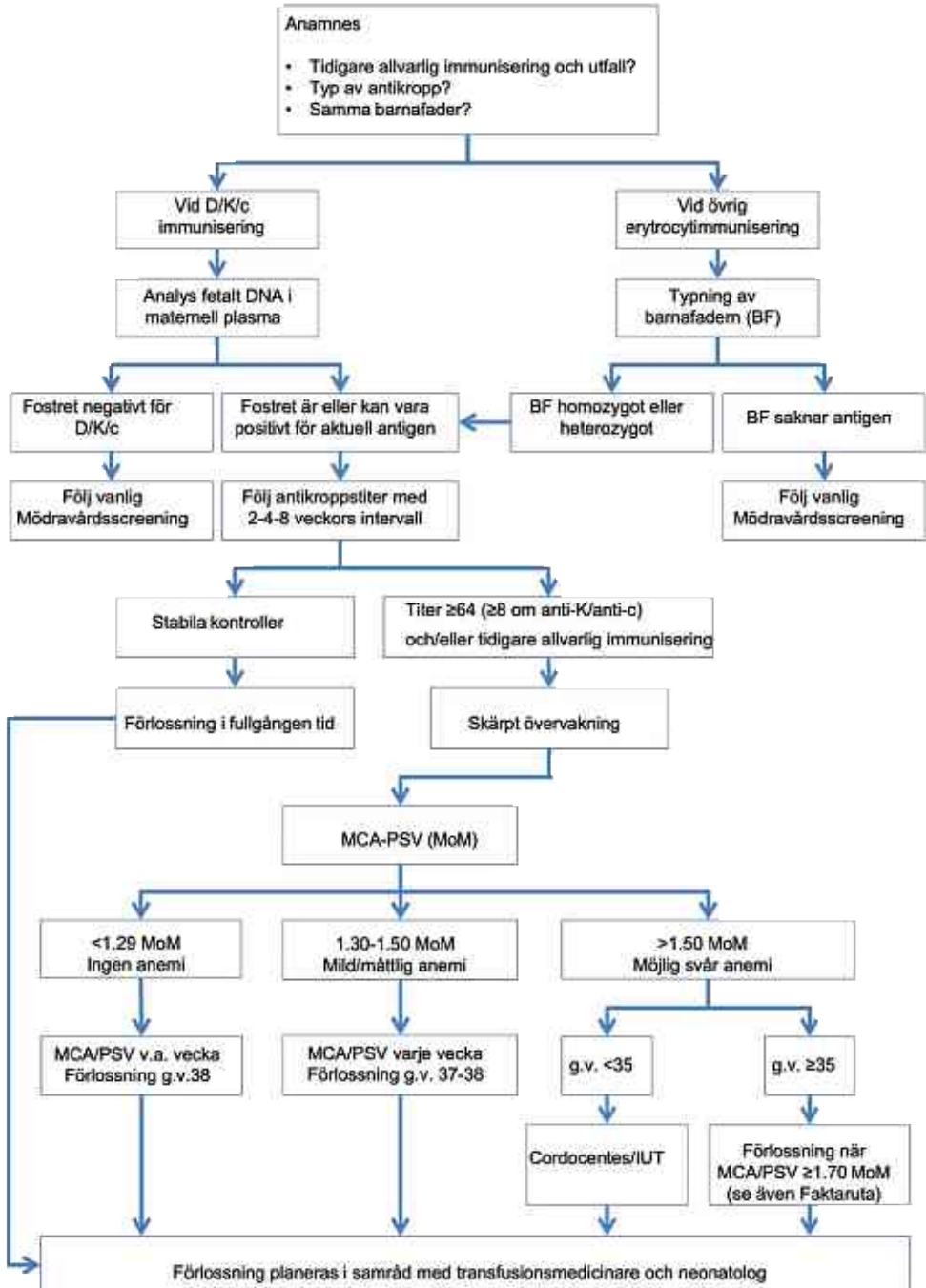
Appendix 1

Rekommendation mödravårdsscreening



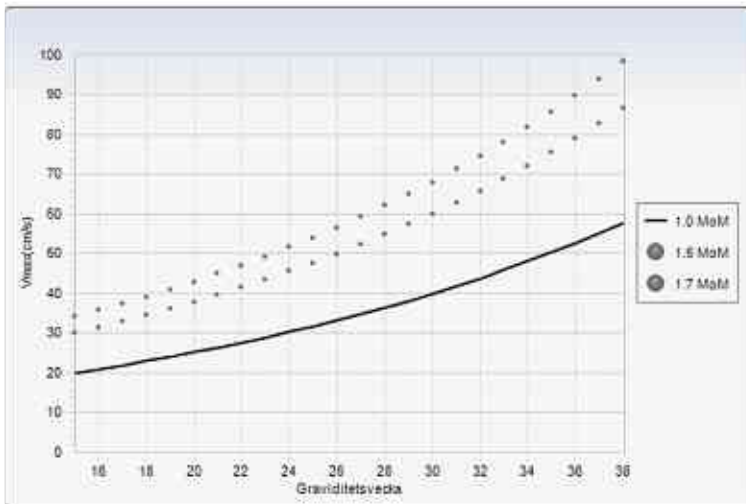
Appendix 2

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

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

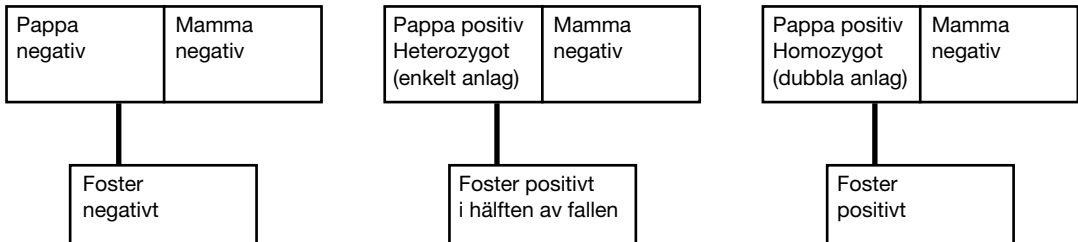
System	Rhesus	Kell	Duffy	Kidd	MNS
Antigen	D	K	Fy ^a	Jk ^a	M
	C	k	Fy ^b	Jk ^b	N
	c				S
	E				s
	e				

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

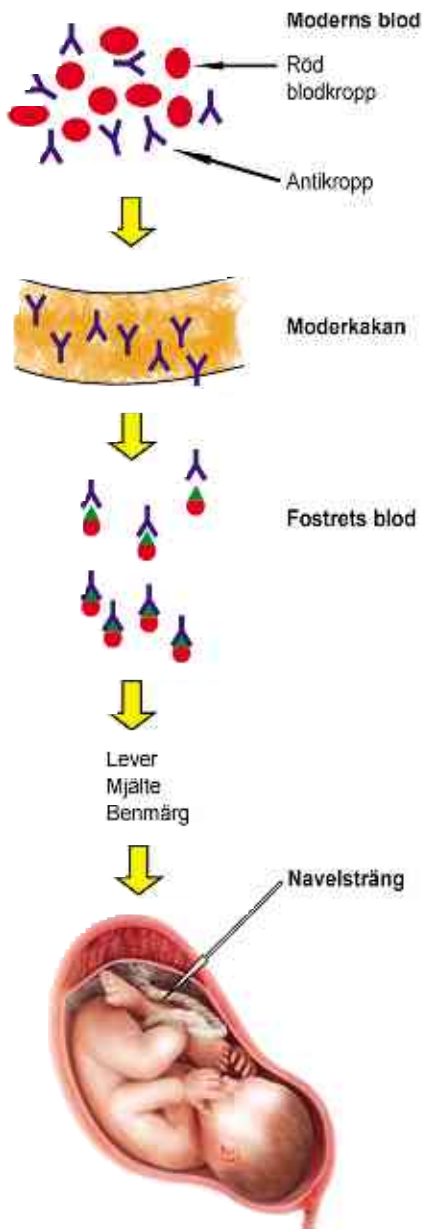
Det finns inget sätt att behandla en redan immuniserad kvinna som blir gravid. Man måste istället bedöma risken för allvarlig immunisering och vid behov kontrollera fostret. Immunisering mot röda blodkroppar har endast betydelse om mamman väntar ett barn vars blodkroppar bär det antigen som antikropparna 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 allvarlig 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 allvarlig påverkan hos fostret framför allt först efter graviditetsvecka 24 eller senare. Vid misstanke om allvarlig 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 antikroppsbeladda 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 allvarlig 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 där det är känt eller där möjligheten finns att ditt väntade barn har en RhD positiv blodgrupp. Du kan behöva RhD 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 RhD profylax.

Upptäckten av möjligheten till förebyggande behandling (RhD profylax) har haft stor betydelse för mödrahälsovården. 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 RhD profylax i samband med förlossningen i slutet av 1960-talet till RhD negativa kvinnor som fött ett RhD positivt barn. RhD 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 RhD profylax har förekomsten av RhD immunisering minskat från 14 procent på 60-talet till under 0,5 procent idag.

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

RhD profylax givet under graviditeten är ofarligt för mamma och barn, men kan vara till stor nytta. Erfarenhet av att ge RhD 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 sällsynta, men vissa kvinnor kan uppleva klåda efter injektionen.

RhD profylax i samband med missfall, abort eller utomkvedshavandeskap

- RhD profylax bör erbjudas till kvinnor vars graviditet avslutats med kirurgisk åtgärd (skrapning eller operation på grund av utomkvedshavandeskap)
- RhD 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 RhD 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. RhD profylaxen ska ges så snart som möjligt efter förlossningen till RhD negativa kvinnor som fött ett RhD positivt barn eller där barnets blodgrupp är okänd.

RhD profylax i andra och tredje trimestern

Den vanligaste orsaken till RhD immunisering, trots given RhD profylax efter förlossningen, är immunisering på grund av att en mindre mängd röda blodkroppar från fostret normalt läcker till mammans blodcirkulation under pågående graviditet. Hos vissa kvinnor räcker detta för att aktivera immunförsvaret och bilda RhD antikroppar. Genom att ge RhD profylax i början av tredje trimestern (graviditetsvecka 28-30) till RhD negativa gravida med möjligt RhD positivt foster, kan risken för immunisering mer än halveras. Rutinmässig profylax innan förlossningen ska ges även om kvinnan redan har fått RhD profylax under pågående graviditet av annan anledning.

RhD profylax brukar ges under graviditet till RhD negativa kvinnor vid följande händelser: fostervattenprov eller moderkaksprov, navelsträngsprov, ingrepp på foster eller moderkaka, vändningsförsök, moderkaskomplikationer med blödning, kraftigt våld mot magen vid exempelvis trafikolycka.

Svensk förening för Obstetrik & Gynekologi

Arbets- & Referensgrupper (ARG) rapportserie

Följande publikationer i serien har utgivits:

- Nr 1* **Perinatologi. Problem vid underburenhet: IRDS prenatal risk-bedömning, 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 Ultraljuddiagnostik 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 Ultraljuddiagnostik 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 Ultraljuddiagnostik 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)
- Nr 42* **Gynekologisk Ultraljuddiagnostik** (ARG för Ultraljuddiagnostik 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)

Svensk förening för Obstetrik & Gynekologi

Arbets- & Referensgrupper (ARG) rapportserie

Fortsättning från föregående sida.

- 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* **Förlossningsrådsla**
(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 **Bröstat**
(ARG för Bröstat 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* **Mödrhälsövård, Sexuell och Reproduktiv Hälsa**
(Intressegruppen för Mödrhälsövård inom SFOG och Samordningsbarnmorskorna inom SBFi samarbete med MödraBarnhälsovårdsspsykologernas 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)
- Nr 75 **Endometrios**
(ARG för Endometrios 2016)
- Nr 76* **Mödrhälsövård, Sexuell och Reproduktiv Hälsa**
(Intressegruppen för Mödrhälsövård inom SFOG och Samordningsbarnmorskorna inom SBFi samarbete med MödraBarnhälsovårdsspsykologernas Förening 2008)
- Nr 77 **Förlossningsrådsla**
(ARG för Psykosocial Obstetrik och Gynekologi 2017)
- Nr 78 **Inducerad abort**
(ARG för Familjeplanering 2018)
- Nr 79 **Hemostasrubbningar inom obstetrik och gynekologi**
(ARG för Hemostasrubbningar 2018)
- Nr 80 **Sexologi ur gynekologisk synvinkel**
(ARG för Psykosocial Obstetrik, Gynekologi och sexologi 2018)
- Nr 81 **Reproduktionsmedicin**
(ARG för Ofrivillig barnlöshet 2019)
- Nr 82 **Graviditetsimmunisering**
(ARG för Perinatologi 2023)

Publikationerna kan beställas via hemsidan:

www.sfog.se/start/arg-rapporter

SFOG-kansliet, Klara Östra Kyrkogata 10, 111 52 Stockholm

