

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 alltså 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 neonatala 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. Retikulytantal 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:

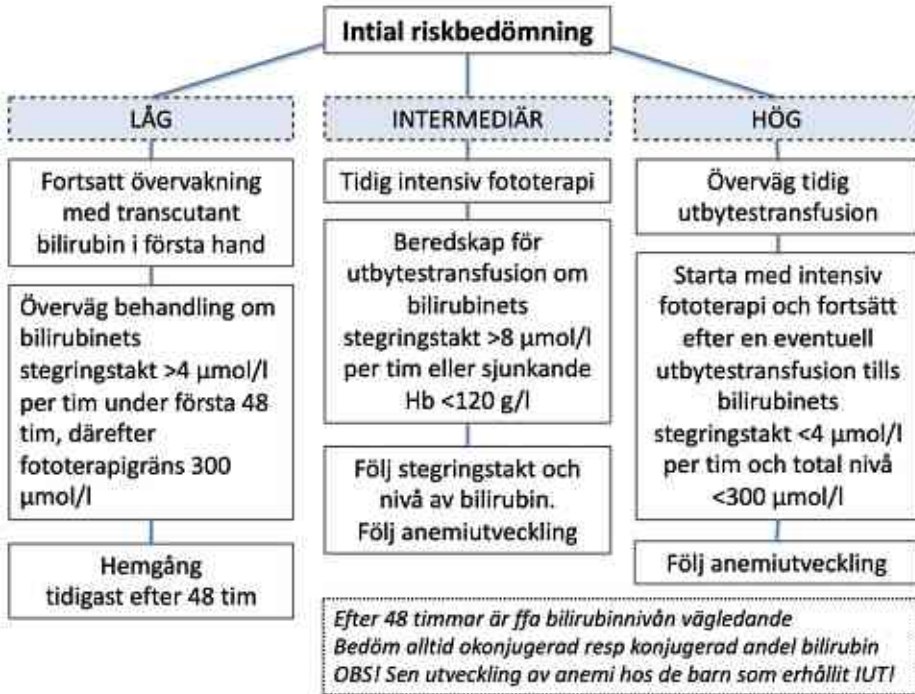
- *Alla med känd immunisering:* Blodgruppering, DAT, EVF, Hb, totalt bilirubin (konjugerat och okonjugerat) och retikulyter
- *Om IUT utförts:* DAT, blodstatus, total bilirubin (konjugerat och okonjugerat), albumin och retikulyter

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.

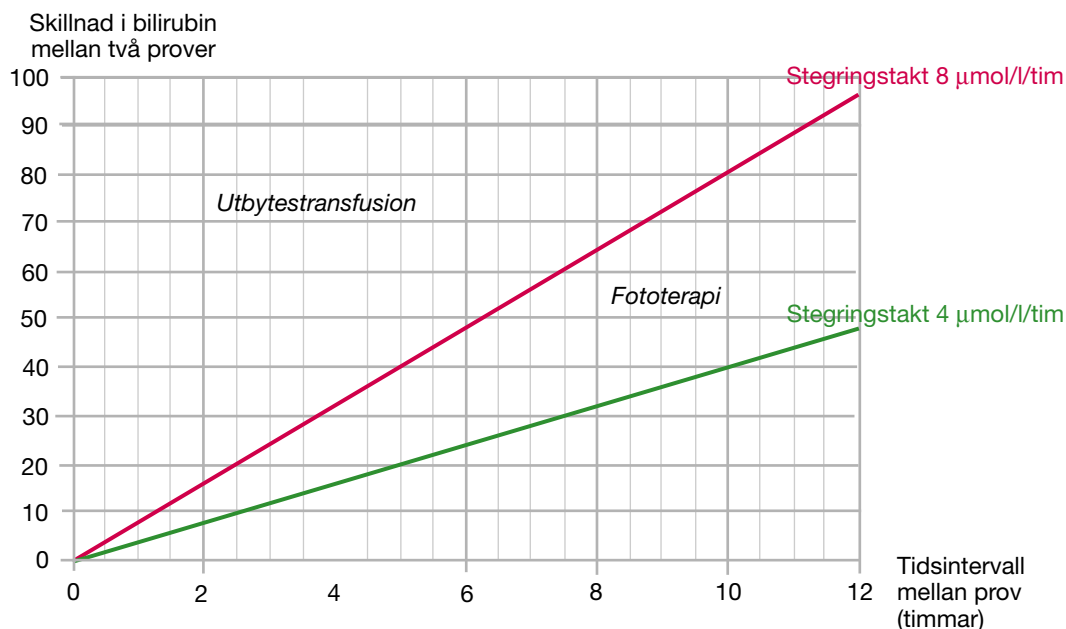
Indikation för fototerapi utgår ifrån:

- 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 stegringshastighet 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 stegringshastighet 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 färskfrysplasma 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 glucuronyltransferasaktivitet 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 retikulocytantal. 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 utbytestransfusion, 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>