

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 zygotitet 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 zygotitet 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

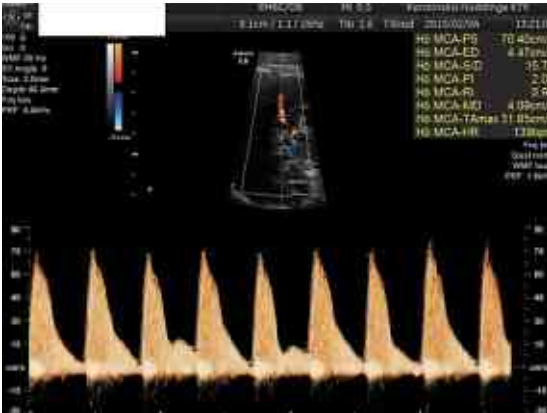
- Mätningen är känslig, beroende av utövaren och ska göras enligt strikta regler
- I en transversell projektion av huvudet, just under BPD-nivå, visualiseras Willis cirkel och MCA med färgdoppler.
- Vinkeln mellan ultraljudsstråle och flödesriktning måste hållas nära 0 grader och vinkelkorrigering ska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

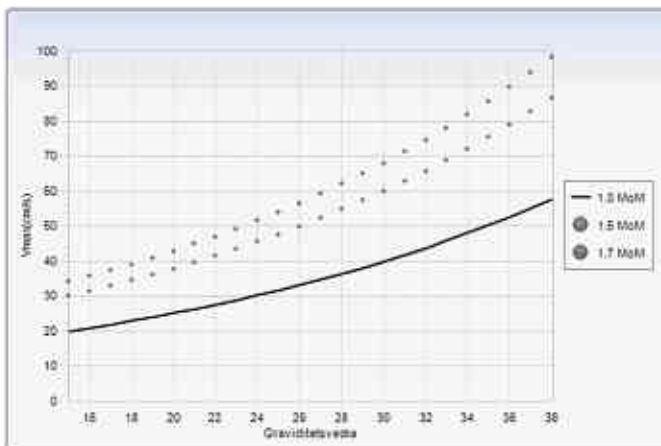


1 a: I första hand mäts flödes hastigheten i den artär som ligger närmast givaren. Det går dock lika bra att mäta i den artär som ligger längst från givaren, om det innebär en bättre insonationsvinkel.



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

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.