

## 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](http://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 hjärtkärlsjukdom 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](http://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