

## Titel

# Føtal anæmi og håndtering af gravide med alloimmunisering

## Forfattere:

Lone N Nørgaard (Føtalmedicin, Øst ), Rikke B Helmig (Obstetrik, Vest), **Tovholdere.**  
Eva B Ostenfeld (Obstetrik, Vest, Yngre), Lotte Harmsen (Føtalmedicin, Øst, Yngre), Astrid B Orvik (Obstetrik, Øst, Yngre), Ditte Jørgensen (Føtalmedicin, Øst, Yngre) ,Vibike Gjørup (Føtalmedicin, Vest), Kirsten Søgaard (Føtalmedicin, Øst), Thomas Bergholt (Obstetrik, Øst), Hanne Rosbach (Føtalmedicin, Vest)

Morten Dziegiel (klinisk immunolog, Rigshospitalet), Ulrik Sprogøe (klinisk immunolog, Odense Universitetshospital), Pernille K Vandborg (Pædiater, Viborg), Porntiva Pooririsak (Neonatolog, Rigshospitalet)

## Korrespondance:

Lone Nikoline Nørgaard ([lonenoergaard@dadlnet.dk](mailto:lonenoergaard@dadlnet.dk))  
Rikke Bek Helmig ([rikkhelm@rm.dk](mailto:rikkhelm@rm.dk))

## Status

Første udkast: 23. december 2018  
Diskuteret af Sandbjerg/Føtosandbjerg: 17. januar 2019  
Korrigeret udkast dato: 25. februar 2019. Endelig guideline dato: 01. marts 2019.  
Guideline skal revideres senest dato: 2024

## Indholdsfortegnelse:

Kliniske rekommandationer	side 2
Forkortelser	side 5
Indledning (baggrund, definitioner, afgrænsning)	side 7
Litteratursøgning og evidensgradering	side 7
<b>1. Mistanke om føtal anæmi</b>	
Resume af evidens	side 8
Klinisk præsentation	side 9
Diagnose	side 10
Årsager	side 12
Behandling	side 13
Outcome	side 15
<b>2. Håndtering af gravide med kendt allo-immunisering</b>	
Resume af evidens	side 16
Graviditet	side 18
Fødsel	side 28
Den nyfødte	side 29
Efter fødslen	side 31

Kodning	side 32
Referencer	side 33
Appendiks 1: Måling af MCA-PSV (metode)	side 41
Appendiks 2: MCA-PSV MoM værdier i henhold til GA	side 42
Appendiks 3: Forslag til håndtering af allo-immunisering i graviditeten (flowchart)	side 43
Appendiks 4: Intrauterin transfusion (procedure)	side 44
Appendiks 5: Søgeprofiler (litteratur)	side 46

## Kliniske rekommandationer:

### *Kliniske rekommandationer, (Styrke)*

#### **1. Mistanke om føtal anæmi:**

Føtal anæmi mistænkes ved gentagne målinger af MCA-PSV >1,5 MoM. (A)

Diagnosen kan understøttes af anamnesen og andre ultrasoniske tegn på anæmi f.eks. perikardieeksudat, ascites, dilateret navlevene, stort abdominal omfang, foster med hydrops og/eller hydrop placenta. (D)

Diagnosen føtal anæmi stilles definitivt ved måling af hæmoglobin i fosterets blod. (A)

MCA-PSV anbefales målt i henhold til ISUOG guideline (1). ( )

Ved tilfældigt fund af PSV >1,5 MoM uden kendt årsag gentages målingen, evt. af flere undersøgere. Såfremt der ikke er hydrops, kontrolleres PSV efter et par dage, hvorefter udredning bør foretages ved vedvarende forhøjet PSV. ( )

Efter første intrauterine transfusion (IUT) bør timing af evt. efterfølgende IUT tilrettelægges efter serielle MCA-PSV-målinger, underliggende patologi, fosterets tilstand og/eller beregning ud fra den målte hgb efter IUT. (C)

Ved klinisk mistanke om føtal anæmi uden kendt årsag bør undersøges for føtomaternel blødning (FMH), blodtype antistoffer, IgM og IgG for parvo B19, CMV, toxoplasmose samt evt. syfilis. Endvidere undersøges for medfødte hæmoglobinopatis i hht. retningslinjer fra Sundhedsstyrelsen. ( )

Behandlingsmulighederne ved mistænkt føtal anæmi er afhængigt af GA enten IUT eller forløsning. Ved svær anæmi med hydrops før GA 22 uger bør muligheden for at søge om tilladelse til abort også drøftes med patienten pga. risiko for neurologiske skader hos fosteret. ( )

*Behandling med IUT er i Danmark centraliseret på Rigshospitalet. Ved mistanke om føtal anæmi kan vagthavende føtalmediciner på Rigshospitalet kontaktes på tlf. 35450877 (hverdage) eller 35453545 (weekend/helligdag).* ( )

Pt. skal forud for IUT informeres om komplikationer i form af bradykardi, blødning, akut forløsning, vandafgang og chorionamnionitis. **(B)**

Pga. risiko for akut forløsning bør der, såfremt fosteret skønnes levedygtigt, gives lungemodnende behandling forud for IUT før GA 34+0. Da steroid kan påvirke MCA-PSV, bør timingen af lungemodning konfereres med føtalmedicinere på Rigshospitalet **(C)**

IUT kan foretages i v. umbilicalis ved insertionssted, i fri slynge eller i den intrahepatiske del afhængigt af adgangsforhold. **(C)**

Ved IUT anbefales profylaktisk antibiotika. **(D)**

Pga. risiko for akutte komplikationer vil det kun sjældent være indiceret at foretage IUT efter GA 34+0 uger. Ved mistanke om svær anæmi efter GA 34+0 anbefales derfor vanligvis forløsning. **(C)**

Fostre med anæmi har øget risiko for intrapartum asfyksi, hvorfor der bør være kontinuerlig CTG overvågning under fødslen. Ved mistanke om svær anæmi evt. med hydrops anbefales forløsning ved sectio. **(D)**

Det anbefales at udføre UL af cerebrum indenfor den første leveuge på nyfødte, der har eller har haft hydrops som følge af anæmi. Øvrig billeddiagnostisk opfølgning med UL eller MR-cerebrum planlægges individuelt. **(C)**

Der er ikke tilstrækkelig evidens for en samlet anbefaling om langtidsopfølgning af børn, som har haft føtal anæmi. Plan for opfølgning må bero på en individuel vurdering af risikoprofil i neonatalperioden. ( )

## **2. Håndtering af gravide med kendt alloimmunisering:**

Gravide med forekomst af antistoffer, der kan forårsage moderat til svær hæmolytisk sygdom hos fostre eller nyfødte (HDFN), med en maternel titer på  $\geq 32$  samt gravide med anti-K, anti-k eller anti-c uanset titer skal følges på afdelinger med regionsfunktion for dette i tæt samarbejde med klinisk immunologi. **(D)**

Føtal *RHD*, *RHCE* (c og E) *KEL* og *ABO* bestemmelse kan foretages fra GA 10+0 på frit føtalt DNA i en maternel blodprøve. Det anbefales, at negative resultater på prøve taget før GA 15+0 gentages efter 3 uger. **(B)**

Findes *fosteret negativt* for det pågældende blodtypegen kan den gravide herefter følge vanlige graviditetskontroller. Dog anbefales ny antistof screentest i GA 25 og 32, idet gravide, som er immuniserede, er i øget risiko for at udvikle nye allo-antistoffer. **(B)**

Findes *fosteret positivt* for blodtypegenet udføres antistoftiter ca. hver 4. uge, dog hver 2. uge ved titer-stigning svarende til to titertrin eller ved meget høje

titre. Desuden bør graviditeten følges med MCA-PSV målinger fra GA 16+0 ved titer  $\geq 4$  for K og c og  $\geq 32$  for de øvrige antistoffer, der kan forårsage HDFN. (C)

Kontrolhyppighed bør afhænge af individuelle forhold, herunder antistofspecifitet, titer og senest målte MCA-PSV. Man kan lade sig vejlede af følgende forslag til håndtering: (*Se appendiks 4*) (D)

- MCA-PSV  $\geq 1.5$  MoM: IUT eller forløsning afhængigt af GA
- MCA-PSV  $\geq 1.4$  MoM: PSV x 3 ugentligt
- MCA-PSV  $\geq 1.3$  MoM: PSV 1-2 ugentligt
- MCA-PSV  $\geq 1.1$  MoM: PSV minimum hver 2. uge
- MCA-PSV  $\geq 1.0$  MoM: PSV hver 2. uge

Behandling med plasmaudskiftning og/eller immunoglobulin til intravenøs anvendelse (IVIG) kan anvendes til gravide med tidligere svær HDFN eller meget svær aktuel immunisering efter individuel risikovurdering og information. Behandlingen er centraliseret til Rigshospitalet. (D)

Immunisering med, eller uden, mistanke om føtal anæmi udgør i sig selv ikke indikation for kejsersnit, medmindre der er mistanke om svær anæmi hos fosteret eller hydrops. (D)

Forløsnings tidspunkt afhænger af individuelle forhold, titer og MCA-PSV. Man kan lade sig vejlede af følgende: (*Se appendiks 4*) ( )

Ved anti-K, anti-c  $\geq 4$  eller øvrige antistoffer med titer  $\geq 32$

- PSV  $\geq 1.5$  MoM efter GA 34-35: forløsning (konf. med neonatolog)
- PSV  $> 1.2$  MoM: forløses senest ved GA 37+0
- PSV  $< 1.2$  MoM: forløses senest ved GA 38+0
- Titer  $> 256$  eller titerstigning  $\geq 4$  gange: forløsning senest ved GA 37+0
- Hvis antistoftiteren under aktuelle graviditet har været  $\geq 32$  men falder til  $< 32$  følges ovenstående regime uændret.

Fødslen bør foregå på tertiært center, hvor der er mulighed for behandling af nyfødte med HDFN. (D)

Der skal foreligge forlig på erythrocytsuspension til den gravide i forhold til evt. behov for transfusion. (D)

Fostre med anæmi har øget risiko for intrapartum asfyksi, hvorfor der bør være kontinuerlig CTG overvågning under fødslen. (C)

De generelle retningslinjer for sen afnavling kan følges. (D)

Der bør være neonatolog til stede ved fødsel af barn, som har fået IUT eller som forventes svært anæmisk. Ved mistænkt svær anæmi skal der på stuen om muligt være erythrocytsuspension som er forligelig med den gravides eventuelle alloantistof(fer) og som er egnet til neonatal transfusion (gamma-bestrålet og  $< 10$  dage gammel). (D)

Et barn af en *kendt immuniseret mor* skal udover pH og base excess have taget hgb, direkte antiglobulin test (DAT), blodtypebestemmelse, inkl. fænotypebestemmelse for det involverede blodtypeantigen og bilirubin på navlesnor umiddelbart efter fødslen. Ved kendt alloimmunisering følges op med kapillærprøve på barnet: hgb, bilirubin hver 4.-6. time de første 12-24 timer. **(D)**

Hvis barnets erythrocytter er DAT positive men er negative for det antigen, som mors antistof er rettet imod udføres en undersøgelse for anti-A og anti-B i barnets plasma kombineret med en titrering af anti-A og anti-B. Det er relevant, hvor mor er blodtype 0 og barnet er blodtype A eller B. **(B)**

Ved HDFN med negativ antistofscreentest hos mor, bør man ligeledes overveje at titrere mors anti-A og anti-B (hvis hun er blodtype 0) samt undersøge om hun kan have antistof mod sjældent forekommende blodtypeantigener. Hertil kan anvendes forligningsundersøgelse med mors plasma og fars erythrocytter. **(B)**

Ved kendt betydende alloimmunisering, bør altid startes fototerapi på barnet uafhængigt af navlesnorsblodprøve. Fototerapien opretholdes indtil flere konsekutive bilirubinmålinger har vist graden af hæmolyse. **(D)**

Såfremt højintensiv fototerapi ikke er tilstrækkeligt til at modvirke stigning i total serum bilirubin (TSB) kan man forsøge at supplere med IVIG (0.5-1.0 g/kg). **(D)**

Hvis TSB stiger over udskiftningsgrænsen, eller barnet har akut bilirubin encephalopati i intermediær/avanceret stadie, skal der foretages udskiftnings-transfusion. **(D)**

En kvinde med tidligere HDFN, herunder tidligere barn med ikterus uden forklaring bør henvises til obstetriker/føtalmediciner tidligt i kommende graviditeter. **(D)**

Ved tidligere svær immunisering med IUT, langvarig fototerapi eller fosterdød kan man rådgive parret om mulighed for sæddonation eller præimplantations genetisk diagnose (PGD). **(D)**

#### **Forkortelser:**

AC	amniocentese
BE	base excess
CMV	cytomegalovirus
CTG	cardiotocogram
CVS	chorion villus sample
DAT	direkte antiglobulin test
FHR	fetal heart rate
FMH	fetomaternal haemorrhage (føtomaternal blødning)
GA	gestationsalder
HDFN	hemolytic disease of the fetus and newborn

IUFD	intrauterin fosterdød
IUGR	intrauterine growth retardation
IUT	intrauterin transfusion
IVH	intra ventriculare haemorrhage
IVIG	intravenøs immunoglobulin
MC	monochoriske
MCA-PSV	peak systolic velocity i a. cerebri media
MoM	multiple of mean
NS	navlesnor
PGD	præimplantations genetisk diagnostik
PPROM	preterm primary rupture of membranes
Rh	rhesus
SAGM	saltvand-adenin-glukose-mannitol (erythrocytsuspension)
TAPS	twin anaemia-polycytaemia syndrome
TORCH	Toxoplasmose, Rubella, CMV, Herpes
TSB	total serum bilirubin
TTTS	twin to twin transfusion syndrome

## Indledning:

### Baggrund:

Føtal anæmi er en sjælden men alvorlig graviditetskomplikation associeret med perinatal mortalitet og morbiditet. Maternel alloimmunisering mod blodtypeantigen er langt den hyppigste årsag til føtal anæmi og afficerer ca. 1,2 % af alle graviditeter (2). Blandt ikke-immunologiske årsager ses oftest parvovirus B19 infektion, andre føtale infektioner, føto-maternel blødning samt hæmoglobinopatier. Hertil kommer anæmi som følge af komplikationer i monochoriske gemelli graviditeter.

### Definitioner:

Føtal hæmoglobin stiger med gestationsalderen (GA) og føtal anæmi defineres ved:

Definition	Reference	Alvorlighed		
		Mild	Moderat	Svær
Hgb afvigelse fra gennemsnit for GA (mmol/L)	Nicolaides et al (3)	<1.24	1.24 – 4.34	> 4.34
Hgb værdi udtrykt ved MoM	Mari et al (4)	0.84–0.65	0.64–0.55	≤ 0.54
Hæmatokrit	Moise et al (5)	< 30%		

Alloimmunisering = isoimmunisering: produktion af antistoffer mod antigener fra andet individ fra samme art (allo: græsk allos = ”en anden”).

### Afgrænsning af emnet:

Guideline opdeles i følgende hovedområder:

1. *Mistanke om føtal anæmi – klinisk præsentation, diagnostik og behandling*
2. *Alloimmunisering hos gravide*

Guideline indeholder **IKKE**:

- føtal anæmi i monochoriske gemelli-graviditeter
- anbefalinger for forebyggelse af RhD-immunisering
- Generelt inkluderes ikke områder, som allerede er dækket af andre guidelines eller i gældende retningslinjer for svangre omsorgen. Der henvises i stedet til disse: *Anbefalinger for svangre omsorgen SST 2013, Mindre liv DSOG 2019, Føtomaternel blødning DSOG 2010, Parvovirus DSOG 2008, Vasa prævia DSOG/DFMS 2018, Afnavling DSOG 2017, IUFD DSOG 2014, MC gemelli DFMS 2013, Blodtransfusion til nyfødte DPS 2007, Hyperbilirubinæmi hos nyfødte DPS 2012/rev 2018.*

## Litteratur søgning:

Litteratursøgning afsluttet dato: 06.12.2018

Databaser der er søgt i: Pubmed, Uptodate, Cochrane, Embase

Søgetermer: se appendix 5

Sprogområde: engelsk, dansk, norsk, svensk

## Evidensgradering:

Oxford Center for Evidence-based Medicine Levels of Evidence samt anvendelse af ”best practice”

Ved ”best practice” /”god praksis” forstås faglig konsensus blandt medlemmerne i guidelinegruppen. Denne anbefaling er brugt hvor der ikke findes relevant evidens og er svagere end de øvrige evidensbaserede anbefalinger. ”Best practice” anbefalinger er markeret ” ”.

## 1. Mistanke om føtal anæmi – klinisk præsentation, diagnostik, årsager og behandling

### Resume af evidens, Evidensgrad

Blandt gravide med betydende FMH præsenterer 27-54% sig med mindre liv (6,7). **4**

Sinusoidal CTG kan være udtryk for føtal anæmi, men sensitiviteten og specificiteten er lav (6-8). **4**

MCA-PSV hos non-hydropne fostre anses som ”golden standard” til at forudsige moderat til svær føtal anæmi uanset ætiologi med 100% sensitivitet og en falsk positiv rate på 10-15% ved cut-off på 1.5 MoM (4,9). **1a**

Standardiseret måling af MCA-PSV iht. guideline (ISUOG 2013) har lille intra- og interobserver varians (1,10). **2b**

MCA-PSV stiger ved stigende FHR (51) og føtal aktivitet (52), hvorfor MCA-PSV kun måles ved normale værdier for FHR og ved foster i hvile. Anvendeligheden af MCA-PSV til diagnostik af anæmi ved samtidig IUGR med flowpåvirkning er desuden nedsat idet PSV kan være falsk forhøjet ved brainsparing (53,54). **3**

Ved IUT er det procedure-relaterede foster tab 0.9 – 4.9 % per procedure. Risikoen for akut forløsning angives til mellem 1.0-3.5% (14-25). **3**

Risiko for komplikationer, herunder IUFD, er større hos fostre med hydrops eller samtidig trombocytopeni f.eks. K-immunisering og infektion med parvovirus (17,20,21). **3**

Risiko for sene komplikationer i form af PPRM angives til mellem 0.4-1.4% og incidensen af chorioamnionitis til ca. 0.3-1% (14-25). **3**

Den relative risiko ved IUT efter 32 uger er ikke signifikant forøget. I et Hollandsk studie fandtes perinatal mortalitet på 3.4% efter IUT ved GA <32 uger (N=409) sammenlignet med 1% ved IUT ≥ 32 uger (N= 200)(15). **3**

Operatør- og centererfaring spiller en stor rolle for sikkerheden ved IUT (22,24,26). **2b**

Risikoen for neurologiske skader (høretab, cerebral parese, udviklingshæmning) hos børn, som er behandlet med IUT for føtal anæmi



<p>angives generelt til 2-9 % og helt op til 31% hos fostre med hydrops som følge af parvo B19 som årsag til anæmi (21,27,28). <b>2b</b></p> <p>Langtidsopfølgning af børn født ved allo-immunisering viser at 93-95% har normal neurologisk udvikling (29,30). <b>2b</b></p> <p>Hos nyfødte børn med svær hydrops, hvor der er foretaget IUT på baggrund af alloimmunisering er der er påvist 55% risiko for abnorm UL-scanning af cerebrum (31,32). <b>2b</b></p> <p>Blandt fostre med IUT pga føtal anæmi som følge af parvo B 19 har 57% <math>\geq</math>1 abnormt fund på ultralyd af cerebrum, som i 24% klassificeres som alvorligt (31). <b>2b</b></p>	
---	--

### ***Hvordan er den kliniske præsentation af føtal anæmi?***

Klinisk præsenterer føtal anæmi sig på forskellig vis. Oftest vil der være tale om ultralydsfund hos en gravid med kendt disposition f.eks. kendte antistoffer eller parvo B19 infektion, men ind i mellem præsenterer en gravid uden disse risikofaktorer sig med ***mindre liv, polyhydramnios, ultralyds-fund eller CTG registrering***, som giver mistanke om føtal anæmi. Endeligt ses gravide, der har været udsat for større eller mindre ***traumer***, hvor nærmere undersøgelse giver mistanke om føto-maternel blødning.

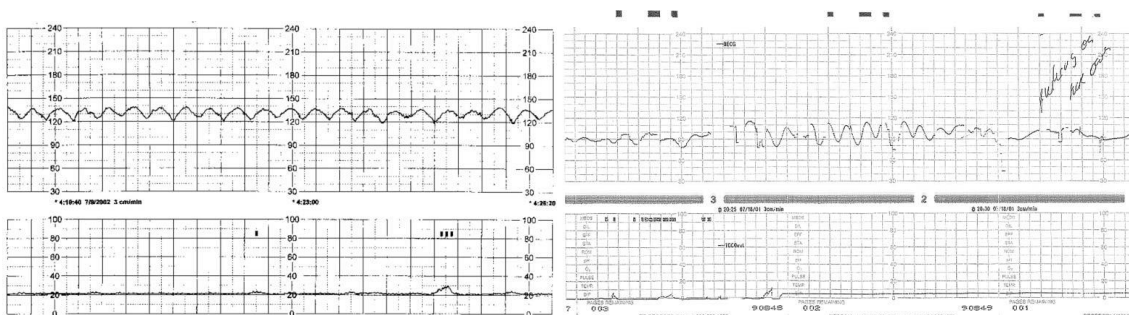
”*Mindre liv*” opfattes som en ændring af et aktivitetsniveau registeret af den gravide til en tilstand med mindre aktivitet, og er en hyppig årsag til bekymring. 4-15% af alle gravide vil kontakte sygehuset pga. mindre liv i 3. trimester. Kvinder, som præsenterer sig gentagne gange med mindre liv, har øget risiko for dårlig perinatal udfald (33). Christensen et al (6) studerede FMH i en retrospektiv kohorte af alle levendefødte i en 7-års periode. De identificerede de anæmiske nyfødte og undersøgte for FMH. Blandt 219.853 levendefødte havde 24 nyfødte hæmatokrit  $<30\%$  eller Hgb  $<10$  g/dl. Alle disse 24 havde positiv Kleihauer-Betke farvning og 4 havde positiv flowcytometri af føtalt blod i moderens blod. Ingen af de 24 anæmiske nyfødte i studiet havde fået påvist anæmien før forløsning. I 17 af 24 tilfælde var udfaldet død, intraventrikulær blødning, periventrikulær leukomalaci, bronkopulmonal dysplasi eller hypoksisk iskæmisk encefalopati. Mor havde rapporteret om *mindre liv i 54% af tilfældene*. Et systematisk review om FMH ud fra 134 cases angiver at *27% præsenterede sig med mindre liv* (7). Dette var, som i Christensens studie, det hyppigste symptom. Retningslinjer for håndtering af gravide som præsenterer sig med mindre liv findes i DSOG’s guideline ”mindre liv” 2006/rev2019.

*Polyhydramnios* defineres afhængigt af GA, idet mængden af fostervand varierer i graviditeten (DSOG guideline ”Polyhydramnios i singleton graviditeter”, 2006). Polyhydramnios ses hyppigt ved gestationel diabetes, men også ved immunisering i graviditeten og ved visse infektionstilstande i graviditeten, hyppigst er parvovirus B19 infektion (34). Ved syfilisinfektion kan ses polyhydramnios, forstørret placenta, forstørret lever hos fosteret, hydrops og forhøjet MCA-PSV (35).

Andre *ultrasoniske tegn på føtal anæmi* stammer hovedsageligt fra fosterets forsøg på at kompensere for kardiell inkomensation pga. anæmien. Fosterets mindskede ressourcer medfører, at fosteret ofte ligger stille og det forsøger at kompensere ved at øge hjertefrekvens, flowhastighed og kardielt output. Fosterets mulighed for at øge det kardielle

output ved at øge FHR er dog begrænsede, hvorfor takykardi ikke er et fremtrædende symptom. De kompensatoriske mekanismer giver risiko for "backward failure" i form af øget venetryk og dermed risiko for udvikling af hydrops (se afsnit om diagnostik af føtal anæmi).

*Sinusoidal CTG* er et sjældent, men distinkt CTG-mønster. Det kan observeres før, under og efter fødsel, og er stærkt associeret med føtal hypoksi, oftest grundet alvorlig føtal anæmi (36). En bølgende CTG-kurve blev første gang beskrevet i 1972, hos døende fostre med anæmi (37), men mønstret kan også skyldes fysiologiske tilstande hos fostret f.eks. suttebevægelser. En sand sinusoidal kurve beskrives som: stabil basislinie mellem 120-160 slag/minut med regelmæssige svingninger, amplitude på 5-15 slag/minut, 2-5 cykli/minut, ingen korttidsvariabilitet, svingning af den sinusoidale kurve over og under basislinjen, ingen områder med normal variabilitet eller reaktivitet. Diagnosen sand sinusoidal kurve bør ekskludere brug af opioider og sedativa. Derudover vil tilstedeværelse af normal CTG lige før eller lige efter en sinusoidal CTG ekskludere diagnosen. Er man usikker på diagnosen, bør ultralyd udføres (38). Et studie af 72.297 antenatale computeranalyserede CTG'er fandt en incidens af sinusoidal CTG mønster på 0.41/1000 blandt højrisikogravide. 62.5% af disse fostre viste sig at være anæmiske, og de fleste havde en sinusoidal kurve, som varede over 60 minutter (39). Christensen et al. identificerede blandt 219.853 nyfødte 24 med anæmi som følge af FMH. Tre af disse (16%) havde sinusoidal CTG-mønster på forløsningsdagen (6). I et andet review af 134 nyfødte med FMH havde 21 af 134 (16%) sinusoidal CTG (7).



Billeder fra Modanlou et al 2004 (38).

Traumer under graviditeten kan medføre brud på trofoblastbarrieren, hvorved føtale erythrocytter kan diffundere til den materielle cirkulation. Incidensen stiger med stigende GA og føtalt blodvolumen (40). Se afsnit om FMH.

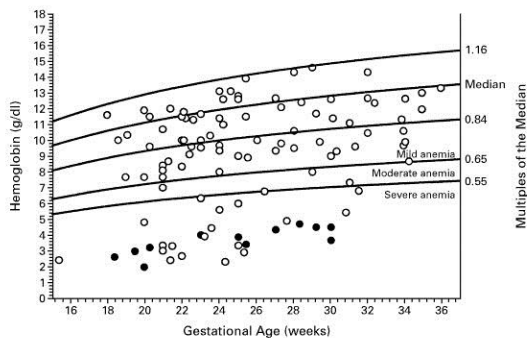
### **Hvordan diagnosticeres føtal anæmi?**

Diagnosen føtal anæmi stilles definitivt ved måling af **hæmoglobin(hgb)/hæmatokrit i fosterets blod** oftest ved blodprøve fra navlesnorsvene. Fosterets hgb koncentration stiger i løbet af graviditeten, hvorfor definitionen på moderat og svær anæmi er afhængig af GA. Reference værdier for føtal hgb koncentration som funktion af GA fra uge 18 til 40 uger bestemt ved cordocentese ses på figur 1 nedenfor.

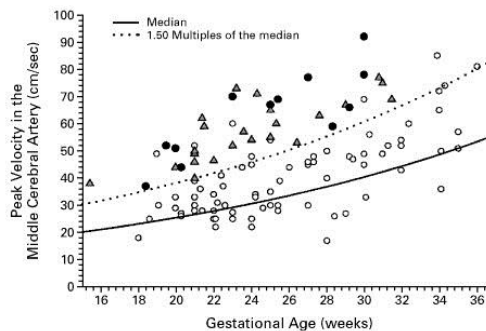
Måling af **peak systolic velocity i a. cerebri media (MCA-PSV)** har vist sig at være en velegnet non-invasiv metode til diagnostik af føtal anæmi, idet der hos fostre med anæmi ses en hyperdynamisk cirkulation med øget kardielt output og nedsat viskositet i blodet, der kan måles som en stigning i MCA-PSV (4,41,42). I normale graviditeter er MCA-PSV positivt korreleret til GA og normalområdet varierer således med GA (se appendiks 2). Mari et al. Angiver, at MCA-PSV havde en sensitivitet på næsten 100% (95% CI 0.86- 1.0) med falsk positiv rate på 12% for prædiktion af moderat og svær anæmi hos non-hydropne fostre ved en

cut-off på 1,5 MoM (figur 3 nedenfor)(4). Der er desuden påvist en tæt korrelation mellem MCA-PSV og føtal hgb, og MCA-PSV kan med en vis præcision bruges til at estimere føtalt hgb niveau (43,44). Fostre med risiko for anæmi bør følges med serielle målinger af MCA-PSV (5,28). Intervallet mellem disse målinger vurderes individuelt i hver case og vil afhænge af GA, formodet ætiologi samt senest målte MCA-PSV. Metoden til måling af MCA-PSV er beskrevet i Appendiks 1 og har vist sig at have lille intra- og interobserver variation (10).

Figur 1



Figur 2



Figur 1 og 2 fra Mari et al 2000 (4)

Flere studier har påvist metodens anvendelighed ved anæmi efter infektion med parvovirus (44,45), ved massiv FMH (46) og tillige i graviditeter, hvor der tidligere er foretaget IUT (47). Ved hæmoglobinopater er normal føtal Hb ( $\alpha_2\gamma_2$ ) erstattet af abnormt fungerende  $\alpha$  kæder og i homozygot form af Hb Bart's ( $\gamma_4$ ). Dette kan medføre svækket iltransport og iltlevering til vævet, hvorfor fosterpåvirkning og udvikling af hydrops kan ske ved en højere Hgb end ved anæmi af anden årsag (48).

Ved tidligere IUT har studier dog vist faldende sensitivitet og/eller stigende falsk positiv rate. Detti et al. har vist - i graviditeter med alloimmunisering - at MCA-PSV efter første IUT med 100 % sensitivitet kan detektere moderat anæmi med en cut-off på 1.32 (falsk-positiv rate 37 %) samt svær anæmi ved cut-off 1.69 MoM (falsk-positiv rate 6 %) (49). I 2018 har Dodd et al. i et randomiseret, kontrolleret, multicenter studie af graviditeter med alloimmunisering og en enkelt tidligere IUT undersøgt to metoder at monitorere det føtalt hgb niveau på 7-10 g/dl på efter den første IUT: 1) serielle målinger af MCA-PSV, hvor en stigende trend med 1.5 MoM som cut-off er indikation for fornyet IUT samt 2) estimering af fald i hæmatokrit på 1% pr. dag eller fald i føtalt hgb niveau på 0.3g/dl/dag. Studiet fandt ingen signifikant forskel mellem de to grupper (11).

Efter to eller flere IUT foretaget pga anæmi forårsaget af alloimmunisering, bør intervallerne mellem efterfølgende IUT tilrettelægges efter underliggende patologi, fosterets tilstand samt beregning ud fra post-transfusions hæmatokrit frem for MCA-PSV thresholds (28). Selvom Mari et al. i et studie af graviditeter med alloimmunisering og to IUT har vist en lineær korrelation mellem MCA-PSV og føtalt hgb niveau, afstod studiet fra at fastlægge en MCA-PSV threshold for tredje IUT pga. få inkluderede cases (10). Forfatterne bemærker, at de med en cut-off på 1.5 MoM ville have haft 5 falsk negative cases med moderat/svær anæmi. Friszer et al. fandt, at MCA-PSV ved alloimmunisering med threshold 1.5 MoM havde en detektions rate for svær anæmi efter første og anden IUT på hhv. 94 og 91 %, dog med en falsk positiv rate på omkring 50 %. De fandt, at bedste performance for MCA-PSV efter en

eller to IUT var ved cut-off på 1.73 MoM, hvilket forbedrede falsk positiv raten til 70-80 %, dog med et fald i sensitiviteten til 60-70 % (50). Scheier et al. fandt i graviditeter med alloimmunisering, at MCA-PSV med en cut-off på 1.5 MoM og sensitivitet på 95 % kunne prædiktere svær anæmi efter første og anden IUT med en falsk positiv rate på hhv. 37 % og 90 %. De fandt, at efter anden IUT var eneste signifikante prædiktor for føtal anæmi et estimeret fald beregnet fra forrige post-transfusions hgb på 0.3 g/dl/dag (12). Ligeledes fandt Ghesquiére, at MCA-PSV havde god performance efter første IUT, men at prædiktion af føtal anæmi efter anden IUT var signifikant bedre ved beregning af fald i hgb frem for ved MCA-PSV cut-off. Studiet konkluderer hermed, at intervallet mellem IUT efter anden IUT bør planlægges ud fra beregning frem for MCA-PSV threshold (13).

MCA-PSV stiger ved stigende FHR (51) og føtal aktivitet (52), hvorfor MCA-PSV kun måles ved normale værdier for FHR og ved foster i hvile. Anvendeligheden af MCA-PSV til diagnostik af anæmi ved samtidig IUGR med flowpåvirkning er desuden nedsat idet PSV kan være falsk forhøjet ved brainsparing (53,54).

Fund af forhøjet MCA-PSV bør sammenholdes med anamnese samt andre ultralydsfund, der støtter anæmi-diagnosen, herunder hydrops (perikardieexudat, pleuraexudat, ascites og/eller hudødem), dilateret navlevene, stort abdominal omfang pga hepato- og/eller splenomegali eller hydrop placenta. Hydrops udvikler sig vanligvis ikke, før Hb deficit er > 70 g/L eller før absolut Hgb værdi er < 50 g/L (48).

Ved tilfældigt fund af PSV >1,5 MoM uden kendt årsag gentages målingen, evt. af flere undersøgere. Såfremt der ikke er hydrops, kontrolleres PSV efter et par dage, hvorefter udredning bør foretages ved vedvarende forhøjet PSV.

#### Foster med hydrops:



ascites

pleuraexudat

hudødem omkring caput

Flere studier har undersøgt *andre non-invasive metoder til prædiktion af føtal anæmi*, f.eks. måling af blodets maksimale hastighed i den intrahepatiske del af vena umbilicalis, leverens længde, miltens omkreds samt PSV i arteria splenica (55–57). Ingen af disse studier har dog kunnet demonstrere en bedre performance end måling af MCA-PSV. Eksperimentel brug af MR-skanning til at forudsige føtal anæmi mangler fortsat at blive afprøvet i prospektive studier.

#### Hvad er årsagerne til føtal anæmi?

- 1) **Alloimmunisering** mod blodtypeantigen er den hyppigste årsag til føtal anæmi og kan bl.a. opstå efter maternel eksponering for paternelt derivede blodtypeantigener på føtale erythrocytter (se anden del af denne guideline)
- 2) **Parvovirus B19** = erythema infectiosum (lussionsyge, den femte børnesygdom) er den hyppigste infektiøse årsag til føtal anæmi. En dansk undersøgelse fandt at 65%

af gravide kvinder var immune over for parvovirus B19 og 1.5% serokonverterede under graviditeten (58). Risikoen for transplacentær smitte til fosteret er ca. 25% og stiger gennem graviditeten, hvorimod risikoen for fosterpåvirkning er størst før 20. gestationsuge (59). Parvovirus B19 har særlig affinitet for erythrocytforstadier og kan derved forårsage anæmi, trombocytopeni og neutropeni. Føtale infektioner er oftest asymptomatiske, men kan medføre abort, svær føtal anæmi og hydrops samt fosterdød. Blandt afficerede fostre vil ca 3% udvikle anæmi (60). *Se DSOG's guideline "Parvo B19", 2008.*

- 3) **Andre kongenitte infektioner.** Virale, bakterielle og parasittære infektioner herunder bl.a. CMV, syfilis og toxoplasmose kan i sjældne tilfælde medføre føtal anæmi og hydrops (48).
- 4) **Hæmoglobinopatier** er en heterogen gruppe af autosomale recessive sygdomme karakteriseret ved kvalitativ eller kvantitativ påvirkning af hæmoglobinsyntesen. Alfa-thalassæmi er den form for hæmoglobinopati, der er klinisk mest betydende i forhold til føtal anæmi. Alfa-thalassæmia major er den alvorligste form og tilstanden er uforenelig med liv. Hos fosteret ses svær hydrops resulterende i abort eller perinatal død. Ofte udvikler den gravide ligeledes mirror syndrom i tredje trimester med væskeophobning og symptomer, der ligner præeklampsi (61).
- 5) **Anæmi-inducerende nedarvede varianter af enzymer og cytoskeletale proteiner er en selvstændig gruppe af** mindre hyppige tilstande, der inkluderer glucose-6-fosfat dehydrogenasemangel, pyruvat-kinase mangel, Fanconi anæmi, Blackfan-Diamond anæmi, hereditær sfærocytose, samt lysosomale sygdomme herunder mukkopolysakkaridose, Niemann-Picks sygdom og Gauchers sygdom (28).
- 6) **Føtomaternel blødning (FMH).** Moderat til svær FMH sker i ca 0,3% af alle fødsler. Blodtab på mere end 80 ml defineres som stor eller massiv FMH. Udløsende faktorer kan være iatrogene procedurer (CVS, AC, versio eksterna), abdominalt traume, eller placentalrelaterede faktorer, herunder abruptio, prævia, eller tumorer, men 80% af tilfælde med FMH på mere end 30 ml har ukendt ætiologi (40). For diagnostik og håndtering af FMH *se DSOG's guideline 2010.*
- 7) **Twin anemia-polycythemia sequence (TAPS)** ses i monochoriske gemelli graviditeter og er ligesom twin to twin syndrome (TTTS) en kronisk form for føto-føtal transfusion, der medfører føtal anæmi hos den ene tvilling. TAPS kan opstå spontant i MC gemelli graviditeter (3-5%) eller som komplikation til laser behandling af TTTS (13%). Der henvises **DFMS guideline 2013 om kontrol af MC gemelli.**

### **Hvordan behandles føtal anæmi og hvad er risikoen?**

Behandlingsmulighederne ved mistænkt føtal anæmi er afhængig af GA **intrauterin transfusion (IUT)** eller **forløsning**. Ved svær anæmi med hydrops før GA 22 uger bør muligheden for at søge om tilladelse til abort også drøftes med patienten pga. risiko for neurologiske skader hos fosteret (se afsnit om outcome).

En af de første ultralydsguidede intravenøse IUT blev foretaget i Danmark af Jens Bang (62). I Danmark foretages alle IUT på Rigshospitalet, og der foretages mellem 20-40 IUT årligt.

I Danmark anvendes ultralydsvejledt punktur ved hjælp af nålestyr med punktur-linje (*se appendiks 4*). Der anvendes en hepariniseret amniocentese nål – tykkelse 0.9 mm. Der gøres punktur af navleaven (helst tæt på insertionssted) alternativt i fri slynge eller i den intraabdominale del af v. umbilicalis, hvorfra der tages en lille prøve (0.1-0.5 ml), som

analyseres for hgb på HemoCue-apparat på stuen, mens IUT påbegyndes. Når hgb foreligger aflæses det beregnede nødvendige volumen af SAG-M på skema for gestationsalder (63) og der infunderes til ønsket slut hgb er nået. Ved IUT hos gravide med K-immunisering eller parvovirusinfektion kan man afslutningsvis give trombocyttransfusion. På Rigshospitalet anvendes diazepam og fentanyl som præmedicinering. Nogle steder anvender man paralysering af fosteret med rocuronium, men der findes ikke randomiserede studier, som viser fordel af dette. Der gives én dosis Cefuroxim som antibiotikaproylaxse. Patienten anbefales aflastet et døgn efter IUT. Til transfusion anvendes SAG-M erythrocytsuspension som er 0 RhD neg., K neg., leukocytdepleteret og gammabestrålet. Portionen er forligelig med maters blod. Den anvendte SAG-M er oftest volumenreduceret, således at der opnås en hæmatokrit på 75-85%. Dette er for at minimere det volumen, som skal infunderes.

**Komplikationerne til IUT** kan opdeles i akutte og sene. Akutte føtale komplikationer under IUT omfatter føtal bradykardi, arterie-spasme, tamponade, tromber samt blødning, hvilket kan føre til fosterdød og/eller akut forløsning afhængigt af GA. Sene komplikationer i form af PPRM og chorioamnionitis kan ligeledes føre til præterm forløsning og død. Andre sene komplikationer kan være nyttilkomne antistoffer i moderens blod efter IUT som følge af FMH. Risikoen for nyttilkomne antistoffer efter IUT er ca. 19-26% (64,65).

IUFD efter IUT kan være resultat af komplikationer eller den tilgrundliggende lidelse hos fosteret. I litteraturen angives det procedure-relaterede foster tab fra 0.9–4.9 % per procedure. Risikoen for akut forløsning angives til mellem 1.0-3.5%. Risiko for sene komplikationer i form af PPRM angives til mellem 0.4-1.4% mens risikoen for chorioamnionitis ca. 0.3-1%. Samlet set anslås den procedure-relaterede komplikationsrate til 2-10% (14–25). Pga. risiko for akut forløsning på 1.0-3.5% (14–16) vil man oftest give lungemodning forud for IUT af levedygtigt foster, men der er også centre som ikke rutinemæssigt anvender dette (16).

Risiko for komplikationer er i flere studier vist at være større ved lav GA (tabel 1), men graviditeter med tidlig behov for IUT er også oftest alvorligt immuniseret (højere titer eller anti-K) eller de er afficeret med parvovirus og dermed samtidig hyppigere hydrope (28,66).

**Tabel 1. Gestationsalder for intrauterin transfusion og relateret risiko for komplikationer**

\*Yimon, Poissonier , Canlorbe (tidlig < GA 22 uger, sen > GA 22+0), Lindenburg , Zwiers (tidlig < 20 uger , sen > GA 20+0)

Studie	Antal tidl. IUT/total IUT	Procedure-relateret kompl (%)		Samlet overlevelse (%)	
		Tidlig IUT*	Sen IUT*	Tidlig IUT*	Sen IUT*
Poissonier 2003 (67)	32/	-	-	78.0%	-
Yimon 2010 (68)	30/631	5.0%	1.6%	80.0%	95.0%
Canlorbe 2011 (69)	25/393	8.0 %	6.3 %	83.3%	88.0%
Lindenburg 2013 (21)	37/1422	5.0%	1.0%	79.0%	92.0%
Zwiers 2017 (16)	47/1678	8.5%	0.9%	83.0%	93.4%

Den relative risiko ved IUT efter 32 uger er ikke signifikant forøget. I et Hollandsk studie (15) fandt man akut perinatale tabs-rate på 3.4 % i 409 IUT foretaget før 32 uger, mens den akutte tabsrate var på 1% i 200 IUT foretaget efter 32 uger. Idet prognose for barnet er god ved forløsning efter denne GA vil man dog på de fleste centre vælge forløsning frem for IUT efter GA 34 uger. Risiko for komplikationer, herunder IUFD, er større hos hydrope fostre samt hos fostre, som samtidig har trombocytopeni f.eks. Kell-immunisering og Parvovirus-infektion (17,21).

Ved IUT kan blodet til fosteret administreres intravenøst (navlevene ved insertionssted, navlevene i fri NS-slynge eller den intrahepatisk del af navleveren), intraperitonealt eller intrakardielt. Der findes ikke randomiserede studier, som belyser hvilken **adgang**, der medfører færrest komplikationer ved IUT. I en hollandsk historisk kohorte findes i univariat analyse færre procedure-relaterede komplikationer ved intrahepatisk adgang (16), mens der i et studie af Somers et al ikke findes forskel på komplikationsraten i hhv. 130 intrahepatisk vene IUT og 33 IUT i NS (14). Der findes ej heller randomiserede studier over brug af nålestyr med guide i forhold til IUT med fri hånd. I de fleste publikationer af observationelle studier over komplikationer ved IUT er der anvendt profylaktisk antibiotika, men der findes dog også centre, som ikke bruger antibiotika (16). Der foreligger ingen randomiserede studier over brug af antibiotika i forbindelse med IUT.

Ud over de tekniske aspekter har flere studier vist at operatør og center erfaring spiller en stor rolle for sikkerheden ved IUT (22,24,26), hvorfor man i Danmark har valgt at centralisere behandlingen til ét center.

### ***Hvordan er outcome for et foster med anæmi?***

Outcome for børn, som har haft føtal anæmi afhænger af den **tilgrundliggende årsag** og **graden af anæmi**, herunder forekomst af hydrops. Risikoen for neurologiske skader (høretab, cerebral parese, udviklingshæmning) hos børn, som er behandlet med IUT for føtal anæmi angives generelt til 2-9 % og op til 32 % hos fostre med hydrops som følge af **parvovirus** (27,28,30). I et studie af 127 nyfødte som havde fået IUT pga føtal anæmi som følge af parvo B 19 havde 72/127 (57%)  $\geq 1$  abnormt fund på ultralyd af cerebrum, som i 24% blev klassificeret som alvorlig. Der var udviklingsforstyrrelse hos 5 af disse (31).

Der foreligger meget få follow-up studier af børn med føtal anæmi på baggrund af **alloimmunisering / HDFN (hemolytic disease of the fetus/newborn)**. I det nyeste og største studie fra Leiden, Holland, LOTUS-studiet, er der foretaget follow-up med vurdering af kognitiv og motorisk udvikling af 291 børn i alderen 2-17 år, som har fået foretaget mindst en IUT (30). Primære outcome var forsinket udvikling defineret ved mindst en af flg: cerebral parese, svær kognitiv forsinket udvikling ( $< -2$  SD), bilateral døvhed og/eller bilateral blindhed. Man fandt her signifikant association mellem svær hydrops, antal af IUT, svær neonatal morbiditet og forsinket udvikling. Den samlede incidens af forsinket udvikling var 4.8%.

Et review fra 2011 fandt lignende resultat med samlet incidens af udviklingshæmning på 6.2% når alle studier blev lagt sammen. Der var dog stor diversitet i studierne (29). Der er ikke beskrevet børn med kernicterus spectrum disorders.

Hos nyfødte børn med svær hydrops, hvor der er foretaget IUT på baggrund af alloimmunisering er der påvist 55% risiko for abnorme UL-scanninger; heraf klassificeres 60% som milde (grad 1-2 intraventrikulær blødning (IVH), germinal-og plexus choroideuscyste) og 40% moderate/svære (IVH grad 3, periventrikulær leukomalaci grad 1-2). Mekanismen bag de cerebrale forandringer er til dels ukendt, men formodes at være på baggrund af anæmi og hypoxi (31,32).

Den perinatale prognose ved **FMH** afhænger af hastigheden og mængden af FMH. Viden om morbiditet og mortalitet kommer fra case reports og serier, hvor der findes stor variation på GA, akut og kronisk blødning, kliniske præsentationer og håndtering (IUT, ekspekterende eller forløsning). I et review af 134 cases med FMH  $> 50$  mL fandt man, at 13 levende fødte børn havde neurologisk dysfunktion, 10 havde respiratorisk distress syndrom, 7 havde persisterende pulmonal hypertension, 4 udviklede dissemineret intravaskulær koagulation, og 2 udviklede hhv. pulmonal hæmorrhagi, kardiomegali og renal dysfunktion.

17 IUT blev udført på 9 fostre, 8 overlevede (70). Rubod et al 2006 undersøgte 48 graviditeter kompliceret af FMH på 20 ml eller mere. FMH var identificeret ved Kleihauer-Betke test. Man fandt øget risiko for dårlig outcome i graviditeter, hvor FMH var mere end 20 ml/kg af barnets vægt.: 26,1% IUFD, 17,4 % præterm fødsel, 34,8% blev overflyttet til neonatal afdelingen og 21,7% krævede postnatal transfusion. Efter 6 år fandt man ingen neurologiske skader hos 31 ud af 42 børn som overlevede (71).

Langtids outcome efter massiv FMH er dårlig belyst, men retrospektive opgørelser viser neurologiske skader hos 0 til 35% af overlevende børn (6,40,70).

På baggrund af den foreliggende evidens anbefales at udføre UL-cerebrum indenfor første leveuge på nyfødte med svær hydrops, hvor der er foretaget IUT. Øvrig billeddiagnostisk opfølgning med UL eller MR-cerebrum planlægges ud fra resultatet af de indledende UL-scanninger, samt vurdering af barnets kliniske fremtræden. Der er ikke tilstrækkelig evidens for en samlet anbefaling om langtidsopfølgning med henblik på udviklingsvurdering. En plan for opfølgning må bero på en individuel vurdering afhængig af risikoprofil i neonatal perioden

## 2. Håndtering af gravide med kendt alloimmunisering – graviditet, fødsel og den nyfødte

### Resume af evidens, evidensgrad

RhD og K er de to mest immunogene blodtypeantigener med en risiko for antistofudvikling på hhv. >50% og 5% efter transfusion af en portion antigenpositive erythrocytter (72). **3**

De antistoffer der i en europæisk befolkning hyppigst er impliceret i HDFN er anti-D, anti-K, anti-c og anti-E, hvoraf anti-D er langt hyppigst (se tabel 2) (73). **2b**

*Antistoffer med følgende specificiteter kan være årsag til moderat til svær HDFN: D, C, E, e, C<sup>w</sup> (alle Rh specificiteter) Jk<sup>a</sup>, Fy<sup>a</sup>, Kp<sup>a</sup>, Kp<sup>b</sup>, Js<sup>a</sup>, S, s, U, Di<sup>a</sup>, Wr<sup>a</sup>, Co<sup>a</sup> (28,74). **1a***

*Antistoffer med følgende specificiteter kan være årsag til HDFN selv ved meget lav titer: K, k og c (28,74). **1a***

Ved antistoffer med andre specificiteter end K, k og c er antistoffets titer målt på en maternel blodprøve en indikator for antistofniveauet (koncentrationen) hos fostret og det nyfødte barn, og dermed for potentialet for destruktion af erythrocytter. Moderens titer ligger ofte 2 til 5 trin over fosterets titer (28,74).

**4**

Anti-K med titer < 4 giver ikke anledning til behandlingskrævende HDFN (sensitivitet 100%; ensidet 95%-konfidensinterval, 94-100), diagnostisk sensitivitet [negativ prædiktiv værdi] 100%; ensidet 95%-konfidensinterval, 83-100) (75). **2b**

Risikoen for at udvikle behandlingskrævende HDFN hos gravide med anti-D kombineret med mindst ét andet antistof er 3.7 gange højere end for gravide



med anti-D alene (95% konfidensinterval, 1.84-7.33) (76). **2b**

Der ses ABO uforlig mellem mor og barn i ca. 15% af danske graviditeter (73). ABO HDFN ses i praksis kun hos mødre som er blodtype 0. Mistanke om ABO HDFN udredes med titrering af IgG anti-A og anti-B hos moderen. Disse antistoffer påvises ikke i screentesten for irregulære blodtypeantistoffer, hvorfor den skal bestilles særskilt. **3**

Det er muligt for RhD, K, c, E og A og B i ABO systemet med stor sikkerhed at lave føtal genotype på frit føtal DNA i en blodprøve fra den gravide (28,74,77-80). **2b**

En dansk opgørelse af 14.547 (heraf 4.747 på RhD negative) føtale *RHD* analyser i uge 25, konkluderer at analysen har en meget høj diagnostisk kvalitet med en sensitivitet på 99,9% og en negativ prædiktiv værdi<sup>1</sup> (diagnostisk sensitivitet) på 99,8% (77). **2b**

Føtal *RHD* bestemmelse i første trimester er meget pålidelig (81-83), men det statistiske materiale her er væsentligt mindre end for uge 25. Således opnås negative prædiktive værdier på omkring 99,6% for første trimester, med det forbehold at den negative prædiktive værdi falder til omkring 99% for prøver udtaget før GA 10 uger (84). **2**

For *RHCE* og *KEL*<sup>2</sup> bestemmelser fremstår den diagnostiske sikkerhed stor med tæt på 100% konkordans (78,85,86). De undersøgte populationer, der indgår, er dog meget små. En oversigtsartikel fra 2009 der samler resultater fra 6 studier med føtal *RHCE* bestemmelse fandt 100% konkordans for c og E bestemmelser i hhv. 147 og 153 *RHCE* bestemmelser, hvor føtalt cellefrit DNA var anvendt (87). **3**

For *ABO* bestemmelser er den diagnostiske sikkerhed noget mindre (88,89). For de to nævnte studier er den negative prædiktive værdi<sup>3</sup> ca. 77%. Antenatal *ABO* bestemmelse er forbeholdt gravide af blodtype 0, som ved tidligere graviditet har født barn med ABO HDFN eller som tilfældigt har fået påvist højt (titer 512 eller højere) anti-A eller anti-B. **3**

Behandling med intravenøs immunoglobulin (IVIG) hos gravide med tidligere svær alloimmunisering kan udsætte behovet for IUT med gennemsnitlig 4 dage, reducere forekomsten af føtal hydrops fra 24% til 4%, og mindske risikoen for udskiftningstransfusion efter fødslen fra 37% til 9% (90). **3**

Risikoen for bivirkninger ved IVIG er stor (2,5-87,5%). Risikoen for alvorlige bivirkninger, herunder arytmie, hypotension, hæmolyse, aseptisk meningitis, tromboemboliske events samt lever- og nyrepåvirkning er ca. 1-17% (91). **2b**

<sup>1</sup> Sandsynlighed for at fosteret er RhD negativt, såfremt den føtale *RHD* bestemmelse er negativ

<sup>2</sup> *RHCE* er genet der koder for antigenerne E og c. *KEL* er genet der bl.a. koder for K antigenet.

<sup>3</sup> Sandsynlighed for at det ventede barn er blodtype 0, såfremt resultatet af *ABO* bestemmelsen er negativ for A og B.

<p>Efter én tidligere IUT er serielle målinger af MCA-PSV med stigende trend og 1.5 MoM som cut-off eller estimering af fald i hæmatokrit på 1% pr. dag eller fald i føtalt hæmoglobin niveau på 0.3g/dl/dag ligeværdige til at forudsige behov for ny IUT ved alloimmunisering (11). <b>1b</b></p> <p>Efter to eller flere tidligere IUT er estimering af fald i hæmatokrit på 1% pr. dag eller fald i føtalt hæmoglobin niveau på 0.3g/dl/dag bedre end PSV til at forudsige behov for ny IUT ved alloimmunisering (12,13). <b>2b</b></p> <p>Efter IUT er risikoen for nyttilkomne antistoffer i moderens blod i løbet af graviditeten 19-26% (64,65). <b>2b</b></p> <p>Fostre med anæmi har øget risiko for intrapartum asfyksi og CTG forandringer (28,32,74,80). <b>3</b></p> <p>I tre retrospektive opgørelser fra hhv Holland og Finland af kvinder med alloimmunisering, som har fået IUT, føder ca. 45%-63,2% vaginalt. Der er i opgørelserne ikke set på Apgar, morbiditet og pH i relation til forløsningsmetoden (15,22,92) <b>4</b></p> <p>Alloimmunisering med eller uden mistanke om føtal anæmi udgør i sig selv ikke indikation for kejsersnit, medmindre der er mistanke om svær anæmi hos barnet eller hydrops føtalis (28,74,80). <b>5</b></p> <p>Sen afnavling (&gt; 30 sek) hos alloimmuniserede (RhD og Kell) børn, som har modtaget IUT, medfører muligvis højere hgb niveau 1 time efter fødslen og mindre behov for udskiftningstransfusion postnatalt (p=0,01) (93), men der findes ikke tilstækkelig viden til hverken at anbefale eller fraråde sen afnavling ved immunisering. <b>4</b></p> <p>De danske anbefalinger for behandling af den nyfødte med HDFN og evidensen for disse kan ses af Dansk Pædiatrisk Selskabs (DPS) vejledninger (94,95). <b>4</b></p> <p>PGD er mulig for såvel <i>KEL</i> og <i>RHD</i>. Da det hos europæere oftest drejer sig om deletion af hele RHD-genet, er man nødt til at køre opsætningen som markøranalyse med en usikkerhed på 3-5%, og det vil derfor være relevant at tilbyde en føtal K/D bestemmelse eller evt CVS til kontrol (96,97). <b>4</b></p>	
--	--

## Alloimmunisering – graviditet

### Indledning

Graviditeter hvor den gravide er alloimmuniseret mod blodtypeantigener kan kompliceres af føtal anæmi (*hemolytic disease of the fetus and newborn*, HDFN). Alloimmuniseringen kan opstå efter maternel eksponering for føtale blodtypeantigener (der er videregivet via den

paternelle haplotype) i den aktuelle eller tidligere graviditet, ved blodtransfusion, eller et antistof kan forekomme uden kendt årsag ("naturligt forekommende").

Såfremt disse blodtypeantistoffer er af IgG isotype, kan de passere placenta og medføre immunhæmolyse og anæmi hos fosteret. I svære tilfælde kan det anæmiske foster udvikle *hydrops foetalis* eller det nyfødte barn kan umiddelbart efter fødslen udvikle kernikterus (98).

Klinisk moderat til svær HDFN er beskrevet for en lang række blodtypeantistoffer. De antistoffer der i en europæisk befolkning hyppigst er impliceret i HDFN er anti-D, anti-K, anti-c eller anti-E (73). Antistoffer indenfor AB0 systemet kan også medføre HDFN. AB0 HDN er sjældent transfusionskrævende.

### ***Hvordan screenes for alloimmunisering i graviditeten i Danmark ?***

Ved første graviditetsundersøgelse hos egen læge udtages blodprøve til bestemmelse af den gravides blodtype (AB0 og RhD type) samt udførelse af antistofscreening (99). Findes antistofscreening positiv udføres identifikation af blodtypeantistoffet/-stofferne. RhD negative gravide får gentaget antistofscreening i GA 25. Antistofscreening påviser ikke anti-A, anti-B eller antistoffer mod sjældent forekommende blodtypeantigener.

### ***Blodtypesvar***

Ud fra den gravides blodtypebestemmelse og antistofundersøgelse afgiver den klinisk immunologiske afdeling (eller biokemisk laboratorium med blodbanksfunktion) et blodtypesvar. Heraf fremgår den gravides AB0 og RhD type samt oplysning om eventuelle antistoffer som er påvist. For Rh-antistoffer der alene kan påvises ved enzymteknologi (typisk papain-teknik) gælder, at disse ikke har betydning for det ventede barn, men at den gravide bør kontrolleres for blodtypeantistof senere i graviditeten (eksempelvis ny prøve 4 uger efter den aktuelle).

### ***Hvor stor er risikoen for alloimmunisering ?***

Den gravides risiko for at udvikle antistof mod et blodtypeantigen er en kombination af hyppigheden af blodtypeantigenet (og dermed sandsynligheden for at en antigenegativ kvinde udsættes for antigenpositive erythrocytter ved enten blodtransfusion eller graviditet) og af blodtypeantigenets immunogenicitet (sandsynligheden for at udvikle et blodtypeantistof ved eksposition for antigenet) (72). RhD og K er de to klart mest immunogene blodtypeantigener med en risiko for antistofudvikling på hhv. >50% og 5% efter transfusion af en portion erythrocytsuspension. De øvrige antigener som kan ses impliceret i moderat/svær HDFN, eksempelvis c, E, C, Fy<sup>a</sup> og S har betydeligt lavere immunogenicitet på hhv. 2,0%; 1,7%; 0,1%; 0,2% og <0,1% (72).

I Danmark transfunderes potentielt fertile kvinder nu udelukkende med RhD negativ eller K negativ erythrocytsuspension, såfremt kvinden ikke er RhD eller K positiv (100). Ved behandling med RhD positivt friskfrosset plasma eller trombocyt koncentrat tilbydes potentielt fertile RhD negative kvinder behandling med anti-D.

Således vil anti-D og anti-K påvist hos kvinder under 50 år næsten udelukkende skyldes immunisering i forbindelse med graviditet.

### ***Hvilke antistoffer er klinisk betydende?***

Eksponeringsrisiko, immunogenicitet af blodtypeantigener, og prævalens af antistoffer som hyppigst er involveret i HDFN fremgår af tabel 2. Oversigt over antistofspecifitet, risiko for udvikling af HDFN og anbefalinger for klinisk kontrol fremgår af tabel 3.

**Tabel 2.** Oversigt over blodtypeantigener, som er relevante i HDFN sammenhæng. \*fra opgørelse i Region Syddanmark (5 års periodeprævalens, 2013-2018 for kvinder i alderen 15-50 år med mindst en blodtypebestemmelse). Prævalens af alle irregulære antistoffer i gruppen, 0,40%; 18/23 (78%) med anti-C havde også anti-D

Blodtypeantigen	Hyppighed af antigen negative	Sandsynlighed for at barn er antigen positivt hvis mor er antigen negativ	Hyppighed af graviditeter, hvor barn er antigen positivt og mor er antigen negativ	Prævalens af antistof* pr 10.000
Enhed:	%	%	%	
RhD	15	61	9	17
C	32	43	14	0,9
C <sup>w</sup>	98	1	1	1,1
E	71	16	11	4,0
c	20	55	11	1,4
K	91	5	4	1,3
Kp <sup>a</sup>	98	1	1	0,1
Fy <sup>a</sup>	34	42	14	0,5
A eller B	43	34 (A:27, B:7)	15	i praksis alle

**Tabel 3. Oversigt over blodtypeantistoffer, risiko for udvikling af HDFN og klinisk kontrol (73,101).**

<p><i>Antistoffer mod følgende specificiteter er aldrig set være årsag til klinisk HDFN:</i> N, P1, Le<sup>a</sup>, Le<sup>b</sup>, Do<sup>a</sup>, Do<sup>b</sup>, LW, Ch/Rg, Kn<sup>a</sup> Yderligere kontrol ikke indiceret.</p> <p><i>Antistoffer med følgende specificiteter kan være årsag til mild HDFN:</i> Jk<sup>b</sup>, Fy<sup>b</sup>, Fy3, M, Lu<sup>a</sup>, Lu<sup>b</sup>, Co<sup>b</sup>. Der anbefales titerkontrol i GA 25 og 32.</p> <p><i>Antistoffer med følgende specificiteter kan være årsag til moderat til svær HDFN:</i> D, C, E, e, C<sup>w</sup> (alle Rh specificiteter), Jk<sup>a</sup>, Fy<sup>a</sup>, Kp<sup>a</sup>, Kp<sup>b</sup>, Js<sup>a</sup>, S, s, U Di<sup>a</sup>, Wr<sup>a</sup>, Co<sup>a</sup>. Tæt kontrol af titer og klinisk kontrol afhængig af titer. <i>Se venligst appendix 4.</i></p> <p><i>Antistoffer med følgende specificiteter kan være årsag til HDFN selv ved lav titer</i> K, k og c Tæt opfølgning med titer og klinisk kontrol. <i>Se venligst appendiks 4.</i></p>
--

### **Antistof mod RhD og c**

Næst efter anti-D, så er anti-c (med eller uden anti-E) det antistof indenfor Rh systemet, der oftest er involveret i klinisk betydende HDFN (102,103). Andelen af graviditeter kompliceret af anti-c (og c-positivt foster), med HDFN som kræver transfusion/-udskiftningstransfusion er lavere end for anti-D HDFN (102,103), men dog omkring 18% i nogle opgørelser (79). Selvom hyppighederne af graviditeter med uforlig (mor er antigen negativ og barnet er antigen positivt) er sammenlignelig mellem RhD og c (se tabel 2, 4. kolonne), så er anti-c et noget sjældnere antistof hos kvinder i den fertile alder (se tabel 2, 5.

kolonne), hvilket formentligt er et udtryk for at c er betydeligt mindre immunogent end RhD (72). Ved sammenligning af cases med anti-c og anti-D, hvor der kun inkluderes gravide med meget høje (> 1000) antistoftitre, så er sværhedsgraden af HDFN for anti-c og anti-D næsten identisk (104), hvilket peger på at det oftere mildere forløb der ses ved anti-c HDFN formentlig skyldes, at anti-c generelt har lavere titre end anti-D.

### ***Antistoffer mod A og B antigen, AB0 HDFN***

Der ses AB0 uforlig mellem mor og barn i ca. 15% af danske graviditeter (Tabel 1). AB0 HDFN ses i praksis kun hos mødre som er blodtype 0, idet erythrocytdestruktionen skyldes IgG anti-A,B (antistof rettet mod både A og B antigen), der eksklusivt findes hos personer af blodtype 0 (73). Der er ikke sikker prædiktiv værdi af den materielle IgG anti-A eller anti-B titer (105,106), om end det synes sikkert, at der ses sværere AB0 HDFN med stigende titre. Udskiftningstransfusion er således normalt først nødvendig ved titre over 512 (106). En negativ direkte antiglobulin test (DAT) ved fødslen udelukker ikke AB0 HDFN, men en positiv DAT er associeret med mere udtalt hæmolyse (107).

Mistanke om AB0 HDFN udredes med titrering af IgG anti-A og anti-B hos moderen. Disse antistoffer påvises ikke i screentesten for irregulære blodtypeantistoffer, hvorfor undersøgelser for anti-A og anti-B skal bestilles særskilt. Derudover kan der udføres føtal A og B bestemmelse, om end den diagnostiske sikkerhed ikke er så høj som for RhD (se afsnit om *føtal genomisk blodtypebestemmelse*).

### ***Antistof mod sjældent forekommende blodtypeantigen***

Den screentest der anvendes på danske klinisk immunologiske afdelinger udføres med 3 populationer af (blodtype 0) testerythrocytter, hvis antigenprofiler overholder specifikationen i Transfusionsmedicinske Standarder (100). Det betyder at visse blodtypeantigener, som er sjældne (< 1%) hos danskere ikke kan forventes at være inkluderet. Antistoffer rettet mod sjældne blodtypeantigener kan forårsage HDFN i tilfælde, hvor vir enten er antigen positiv ud fra en rent statistisk sammenhæng<sup>4</sup>, eller fordi han har en anden etnisk baggrund end dansk og udtrykker et hos danskere sjældent blodtypeantigen som er associeret med moderat/svær HDFN. Det kan dreje sig om antigener i Rh systemet (Rh30, Rh32, V, Vs), Diego (Wr<sup>a</sup>, Di<sup>a</sup>), Kell (Js<sup>a</sup>) eller MNS (Mi<sup>a</sup>, Mur) (76). Endeligt kan der i meget sjældne tilfælde være tale om private blodtypeantigener, der kun findes i en enkelt familie.

Udredning for HDFN og sjældent forekommende antigen kan inkludere bestemmelse af sjældne blodtypeantigener hos vir (afhængigt af dennes etnicitet), udvidet undersøgelse af maters plasma for irregulære antistoffer eller forligsundersøgelse mellem virs erythrocytter og maters plasma (kræver normalt at der ikke er AB0 uforlig). Den nærmere udredning bør aftales med den involverede klinisk immunologiske afdeling.

### ***Hvad betyder antistoffets titer og specificitet for risikoen for føtal anæmi?***

Et antistofs titer skal tolkes sammen med antistoffets specificitet.

En titermåling er en semikvantitativ styrkebestemmelse af et blodtypeantistof. Analysen foretages ved at plasma fortyndes trinvist i saltvand, hvor hvert trin fordobler fortyndingen. For hver fortynding undersøges for reaktion med erythrocytter, der udtrykker det blodtypeantigen, som den gravides antistof er rettet imod. Den inverse værdi af den højeste fortynding, der giver en synlig antistof-erythrocytreaktion, defineres som patientens titer. En titer angives således som potenser med 2 som grundtal: 1, 2, 4, 8, 16, 32 osv. Jo mere plasma kan fortyndes, svarende til et større tal (højere titer)- og stadig give en positiv reaktion - jo kraftigere er antistoffet. En titer på 1 svarer til det svageste antistof, idet

---

<sup>4</sup> Eksempelvis er ca. 0,1% af danskere Wr<sup>a</sup>+, så i ca. 1:2.000 graviditeter vil barnet være Wr<sup>a</sup>+ og mor Wr<sup>a</sup>-

reaktiviteten forsvinder ved minimal fortynding. For titreringer der vedrører den samme antistofspecifitet (fx anti-K) for den samme kvinde, benyttes de samme testerythrocytter ved gentagne titerbestemmelser. Gentagelse af titermåling kan anvendes til monitorering af alvorlighed af immuniseringen i løbet af en graviditet.

Reproducerbarheden for titerbestemmelser ligger på ca. 1 trin. Der er således ikke sikker forskel på en titer på 8 og en titer på 16. **Ændringer i titer på 2 eller flere trin opfattes således som af klinisk betydning.** Hertil regnes også kumulerede ændringer i titeren på 2 eller flere trin (fx fra 8 til 32) over længere tid (måneder) som klinisk betydende. Ved meget høje titerværdier kan der opstå usikkerhed i titerværdien, idet der foretages et meget højt antal fortyndinger ved titerbestemmelsen. Eksempelvis foretages 11 fortyndinger af et antistof med en titer på 2048. Dette imødegås ved parallelt at titrere plasmaprøven fra den foregående prøve med den aktuelle.

Udfordringen for den ansvarlige kliniker er, at en titer kan stige meget på få dage, fra ufarlige til farlige niveauer, og med tilsvarende alvorlig klinisk forværring på kort tid.

**For antistof mod antigenerne K, k, og c** gælder at selv lave titre skal anses for potentielt farlige. Ved et anti-K, hvor fostret er K positivt, svarer det kliniske billede til en aplastisk anæmi, som især rammer den myeloide cellerække. Der ses derfor klinisk betydende anæmi med fravær af føtale celler og derfor heller ikke tegn på hæmolyse. Et Hollandsk studie fra 2018 (75) konkluderer at *cut-off* værdien for intensiv klinisk kontrol bør ligge ved titer  $\geq 4$  (sensitivitet 100%; ensidet 95%-konfidensinterval, 94-100), diagnostisk sensitivitet [negativ prædiktiv værdi] 100%; ensidet 95%-konfidensinterval, 83-100). I studiet indgik 92 kvinder med 93 K-pos. fostre. Detaljerede resultater fremgår af nedenstående tabel.

**TABLE**  
**Number of positive tests, sensitivity, specificity, and predictive values of Kell-mediated pregnancies without additional antibodies to predict need for transfusion by cut-off first titer (N = 93)**

First titer cut-off	Positive tests	Need for transfusion		Sensitivity % (95% CI)	Specificity % (95% CI)	PPV % (95% CI)	NPV % (95% CI)
		True positive	<sup>a</sup> Missed HDFN cases				
$\geq 2$	81	49	0	100 (91–100)	27 (15–43)	60 (49–71)	100 (70–100)
$\geq 4$	77	49	0	100 (91–100)	36 (23–52)	64 (52–74)	100 (76–100)
$\geq 8$	70	47	2	96 (85–99)	48 (33–63)	67 (55–78)	91 (70–98)
$\geq 16$	62	47	2	96 (85–99)	66 (50–79)	76 (63–85)	94 (77–99)
$\geq 32$	57	45	4	92 (80–97)	73 (57–85)	79 (66–88)	89 (73–96)
$\geq 64$	50	43	6	88 (75–95)	84 (70–93)	86 (73–93)	86 (71–94)
$\geq 128$	43	38	11	78 (63–88)	89 (75–96)	88 (74–96)	78 (64–88)

CI, confidence interval; HDFN, hemolytic disease of fetus and newborn; NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value.  
<sup>a</sup> Cases with necessity for transfusion therapy that would be missed when cut-off used.  
 Slootweg et al. Laboratory tests for predicting anti-Kell-mediated HDFN. Am J Obstet Gynecol 2018.

Ref. Predicting anti-Kell-mediated hemolytic disease of the fetus and newborn: diagnostic accuracy of laboratory management Yolentha M. Slootweg MSc, Irene T. Lindenburg MD, PhD, Joke M. Koelewijn PhD, Inge L. Van Kamp MD, PhD, Dick Oepkes MD, PhD and Masja De Haas MD, PhD American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2018-10-01, Volume 219, Issue 4, Pages 393.e1-393.e8, Copyright © 2018 Elsevier Inc.

**For anti-c** har en række retrospektive studier set på, om der kan defineres en titer, under hvilken anti-c HDFN har et mildt forløb (dvs. uden behov IUT eller udskiftnings-transfusion)(103,108–111). Astrup mfl. (108) anvendte en meget bred definition på HDFN. Alle DAT positive nyfødte defineres som havende HDFN. Således blev 14/24 nyfødte med anti-c  $\leq 8$  allokeret til denne kategori. Af de 32 med positiv DAT ud af de i alt 42 nyfødte, der indgik, var det dog kun 9 (heraf 4 på grund af stigende bilirubin) der skulle have

udskiftningstransfusion. Det fremgår ikke hvilket titerniveau denne undergruppe lå på, og det er således vanskeligt at drage en sikker konklusion om en "sikker" titer på den baggrund. For de øvrige studier er titergrænserne højere. I Zwingermands studie (109) hvori der indgik 73 gravide med anti-c, sås der kun alvorlig anti-c HDFN ved titer på 128 eller højere. I konklusionen anbefaler forfatterne en titergrænse på 16 (gældende for både anti-c og anti-D). Hackneys studie fra 2004 (111) opgjorde 102 graviditeter kompliceret af anti-c. Tolv ud af 13 graviditeter, hvor der blev udført IUT eller udskiftningstransfusion kunne identificeres ved en titergrænse på 32. Den 13. case med HDFN (hydrops) havde en titer på 16. I Bowells opgørelse (110) indgik 162 gravide med anti-c. Af dem fik 11 udskiftningstransfusion; 1 af 11 ved titer 16 og 3 af 15 ved titer 32. Der sås dog ikke svær anæmi (<6,2 mmol/l) på navlesnorsprøven titerniveau under 64.

I Gottwall og Filbeys svenske opgørelse (103) af 78.000 graviditeter var 23 kompliceret med anti-c. En af 4 (ud af de 23) hvor der blev behov for udskiftningstransfusion havde en anti-c titer på 8 (på grund af stigende bilirubin, navlesnorshæmoglobin var normal). De resterende 3 lå på titer 64 eller højere. De citerede studier er på grund af varierende metodologi ikke fuldt sammenlignelige. Der synes dog at være en konsensus om at svær HDFN er usandsynlig ved anti-c  $\leq 16$ . Ud fra et forsigtighedsprincip vælger vi i denne guideline, at anbefale grænsen for kontrol ved anti-c som ved anti-K på titer  $\geq 4$ .

**For antistof mod RhD og andre antigener** (eksempelvis C, E, e, K, k, Kp<sup>a</sup>, Kp<sup>b</sup>, Jk<sup>a</sup>, Jk<sup>b</sup>, Fy<sup>a</sup>, Fy<sup>b</sup>, S, s, Wr<sup>a</sup>,) gælder at titer over 32 bør behandles som potentielt farlige (74,112).

Ved anti-D HDFN ses udpræget ekstravaskulær hæmolyse med voldsom bilirubindannelse. I føtallivet transporteres bilirubin over placenta og konjugeres i moderens lever. Efter fødsel skal konjugering af bilirubin ske i den nyfødtes lever. Denne biokemiske proces kan give anledning til diverse leversymptomer og fund i den nyfødte, som kan give anledning til differentialdiagnostiske overvejelser i retning af leversygdom. Flowcytometrisk monitorering af flere cases af neonatal anæmi indikerer at titeren i den nyfødte skal under 4 før destruktionen opvejes af nyproduktionen af erythrocytter .

#### ***Hvornår i fosterlivet udtrykkes blodtypeantigener på føtale erythrocytter?***

A og B antigener på erythrocytter udvikles langsomt. Ved fødslen er der stor variation i mængden af antigener på erythrocytter, således at nogle erythrocytter helt mangler antigener, medens andre har samme antal, som en erythrocyt fra en voksen. Den svage A og B antigen-ekspression er en af forklaringerne på det ofte milde forløb af AB0 HDFN.

For de fleste andre antigener gælder at antigenet kan forventes at være tilstede på fostrets erythrocytter og i nogle tilfælde forårsage destruktion med anæmi til følge: RhD, C, c, E, e, K, k, Kp<sup>a</sup>, Kp<sup>b</sup>, Fy<sup>a</sup>, Fy<sup>b</sup>, S, s, Wr<sup>a</sup>.

#### ***Hvilke antistoffer potenserer hinanden?***

En opgørelse af behandling ydet til fostre og børn af immuniserede mødre viser at samtidig tilstedeværelse af antistoffer mod flere forskellige antigener på erythrocytter øger behovet for behandling (101,113). Risikoen for at udvikle behandlingskrævende HDFN hos gravide med anti-D kombineret med mindst ét andet antistof er således 3.7 gange højere end for gravide med anti-D alene (95% confidence interval, 1.84-7.33) (76). Det er fundet for flere kombinationer af specificiteter (D+C, D+Jka, D+E, D+K). Det giver god immunologisk mening at betragte alle kombinationer af antistoffer som potenserende. Her kan man også skele til, om der er et major uforlig mellem foster og mor (mor blodtype 0 og barn blodtype A eller B) som vil kunne forværre en anæmi på grund af samtidige irregulære antistoffer.

#### ***Hvornår og for hvilke antistoffer skal tages paternel fænotype/genotype?***

Mht. vurdering af risikoen for HDFN for det ufødte barn hos en gravid med alloimmunisering har standarden tidligere været at udføre erythrocyt fænotypebestemmelse hos barnefader (BF) for de(t) pågældende blodtypeantigen(er). I dag er det muligt for RhD, K,c, E og A og B i ABO systemet at lave føtal genotype på frit føtalt DNA i en blodprøve fra den gravide, med den fordel at spørgsmålet om faderskab ikke er væsentligt for håndteringen af graviditeten (se nedenfor) (28,74,77–80).

Ved BF fænotypebestemmelsen (zygotibestemmelse) udføres serologisk bestemmelse af de(n) blodtypeantigen(er) den gravides antistof er rettet imod samt det antitetiske (optræder i par) antigen inden for samme blodtypesystem. Se tabel 4.

**Tabel 4.** Eksempler på sammenhæng mellem BF's zygoti, fænotype/genotype og risikoen for at det ufødte barn er antigenpositivt.

Zygoti	Blodtypeantistof				Sandsynlighed for at det ufødte barn udtrykker antigenet
	Anti-D	Anti-c	Anti-K	Anti-Fy <sup>a</sup>	
	genotype:	fænotype:			
Homozygot, positiv	<i>RHD/RHD</i>	C-c+	K+K+	Fy(a+b-)	100%
Heterozygot	<i>RHD/-</i>	C+c+	K+k-	Fy(a+b+)	50%
Homozygot, negativ	<i>-/-</i>	C+c-	K-k+	Fy(a-b+)	0%

For RhD findes ikke noget antitetisk antigen, hvorfor det med serologiske metoder ikke sikkert kan afgøres om vir er RhD homo- eller heterozygot. Der kan ved RhD alloimmunisering derfor enten foretages en genomisk *RHD* zygotibestemmelse på BF til brug ved prækonceptionel rådgivning eller en føtal *RHD* bestemmelse på en blodprøve fra den gravide.

Såfremt BF ved zygotibestemmelsen for K, c eller E findes at være heterozygot, vil der ligeledes kunne foretages føtal genomisk bestemmelse for det relevante blodtypegen.

#### ***Hvornår og for hvilke antistoffer skal tages føtal genotype på frit føtalt DNA?***

##### ***Kan D, c, K immuniserede afsluttes ved negativ genotype på fosteret ?***

Føtalt cellefrit DNA udgør ca. 1-5% af total frit DNA i maternelt plasma, og det samlede niveau af frit føtalt DNA er stigende i løbet af graviditeten (114). Således kan den føtale blodtype bestemmes på en blodprøve fra den gravide.

I Danmark er der siden 2011 blevet udført rutinemæssig bestemmelse af **føtal RHD** status i GA 25 for gravide som er RhD negative (99). På baggrund af en dansk opgørelse af 14.547 (heraf 4.747 på RhD negative) føtale *RHD* analyser, kan det konkluderes at analysen har en meget høj diagnostisk kvalitet med en nosografisk sensitivitet på 99,9% og en negativ prædiktiv værdi<sup>5</sup> (diagnostisk sensitivitet) på 99,8% (77) Undersøgelser fra andre lande som er sammenlignelige med Danmark har fundet tilsvarende høj nosografisk sensitivitet og negativ prædiktiv værdi for den antenatale *RHD* bestemmelse (115,116).

Føtal *RHD* bestemmelse før gestationsuge 15 må ligeledes opfattes som meget pålidelig (81–83), om end det statistiske materiale her er noget mindre. Således opnås negative prædiktive værdier på omkring 99,6% for første trimester, med det forbehold, at for prøver udtaget før gestationsuge 10 vil den negative prædiktive værdi falde til omkring 99% (84).

<sup>5</sup> Sandsynlighed for at den fosteret er RhD negativt, såfremt den føtale *RHD* bestemmelse er negativ



*Det anbefales derfor at negative resultater ved den føtale RHD bestemmelse for prøver udtaget før gestationsuge 15 fører til at analysen gentages på en ny prøve udtaget 3 uger senere.*

Kvinder, som udtrykker en **variant D type** med svag ekspresion af D antigenet, kan volde diagnostiske problemer i forbindelse med den antenatale RHD bestemmelse. Der må konfereres med den regionale klinisk immunologiske afdeling vedr. evt Rh-profylakse og tolkning i tilfælde af immunisering (117).

Personer af **afrikansk afstamning** vil oftest bære rester af RHD, selvom de serologisk er RhD negative. Dette forhold vanskeliggør en sikker diagnostik af den føtale RHD status. Svaret på analysen vil i disse tilfælde således ofte blive afgivet som ”RHD inkonklusiv” med en anbefaling om, at der gives Rh profylakse (82,118). I tilfælde med anti-D hos en gravid af afrikansk afstamning, som er RhD negativ/RHD positiv, vil det i nogen tilfælde være muligt at komme fosterets RHD status nærmere ved supplerende genomiske undersøgelser (117). Dette må i den konkrete situation aftales med den lokale klinisk immunologiske afdeling.

Ud fra en betragtning om at mængden af maternelt cellefrit DNA er øget hos **overvægtige gravide**, har fedme været anført som en risikofaktor for falsk negativt resultat i den føtale RHD bestemmelse. En dansk undersøgelse af 1.618 RhD negative graviditeter fra 2018 kunne dog ikke påvise en sammenhæng mellem den gravides BMI og den negative prædiktive værdi af den føtale RHD bestemmelse (118).

Det er ligeledes muligt at foretage **antenatal bestemmelse af blodtypeantigenerne E, c, K, samt A og B** i ABO systemet. Den kliniske validering af disse analyser hviler på et noget mindre statistisk materiale, end det er tilfældet for RHD bestemmelsen (85)(88)(86) (119)(78).

For RHCE og KEL<sup>6</sup> bestemmelser fremstår den diagnostiske sikkerhed dog ret høj, idet de foreliggende studier (85)(78)(86) finder tæt på 100% konkordans (samlet 1 falsk negativ bestemmelse) mellem RHCE bestemmelse og E og c navlesnorsblodtype og mellem KEL og K navlesnorsblodtype. De undersøgte populationer i studierne er dog meget små (n = 3 -70). En oversigtsartikel fra 2009, der samler resultater fra 6 studier med føtal RHCE bestemmelse (inklusive K. Finnings studie fra 2007 (85), fandt 100% konkordans for c og E bestemmelser i hhv. 147 og 153 RHCE bestemmelser, hvor føtalt cellefrit DNA var anvendt (87).

For ABO bestemmelser er den diagnostiske sikkerhed noget mindre(89)(88). Som for RHCE og KEL er de undersøgte populationer ret små (n = 73 - 105). For de to nævnte studier er den negative prædiktive værdi<sup>7</sup> ca. 77%. Antenatal ABO bestemmelse er forbeholdt gravide af blodtype 0, som ved tidligere graviditet har født barn med ABO HDFN eller som tilfældigt har fået påvist højt (titer 512 eller højere) anti-A eller anti-B.

Analyserne kan foretages i Danmark (86). Erfaringerne er fortsat begrænsede, og der er endnu ikke store opgørelser over den diagnostiske sikkerhed ved tidlig gestationsalder *Antenatale RHCE, KEL og ABO bestemmelser kan foretages fra uge 10. Som for antenatal RHD bestemmelse anbefales det, at negative resultater opnået på prøver fra før gestationsuge 15 gentages på en ny prøve udtaget minimum 3 uger senere.*

Samlet set er den diagnostiske sikkerhed for antenatale RHD, RHCE og KEL bestemmelse så høj og veldokumenteret, at gravide, som er alloimmuniserede med anti-D, anti-c, anti-E eller anti-K, kan overgå til almindelig svangrekontrol. Dette dog kun, hvis en antenatal blodtypebestemmelse har vist negativt resultat for det relevante blodtypeantigen og hvis et

<sup>6</sup> RHCE er genet der koder for antigenerne E og c. KEL er genet der koder for K antigenet.

<sup>7</sup> Sandsynlighed for at det ventede barn er blodtype 0, såfremt resultatet af ABO bestemmelsen er negativ for A og B.

eventuelt negativt resultat fra før gestationsuge 15 igen findes negativt ved en gentagelse af analysen på en ny prøve udtaget minimum 3 uger senere.

For graviditeter med risiko for ABO HDFN må der på baggrund af en eventuel virundersøgelse og en antenatal ABO bestemmelse foretages en individuel vurdering omkring den videre opfølgning.

Er *fosteret negativt* for det pågældende antigen kan den gravide herefter følge vanlige graviditets kontroller. Dog anbefales ny antistof screen test i uge 25 og 32, idet immuniserede gravide er i øget risiko for at udvikle nye allo-antistoffer (76). ***Hvis fosteret er positivt for antigenet, bør graviditeten følges med PSV målinger og titer kontrol (se forslag til klinisk opfølgning i flowchartet i Appendiks 4)***

#### **Monitorering med MCA-PSV og antistoftiter – hvor ofte?**

Gravide med alloimmunisering og risiko for føtal anæmi skal følges med titer-målinger og MCA-PSV (se forslag til flowchart i appendiks 4)

#### Anti-K og anti-c:

Følges med måling af MCA-PSV fra uge 16 ved titer  $\geq 4$ . Der bør udføres relevant føtal DNA bestemmelse for *KEL* eller *RHCE* efter GA 10+0. Man kan eventuelt supplere med fænotypebestemmelse på BF. Det *anbefales at negative resultater opnået på prøver fra før gestationsuge 15 gentages på ny prøve efter 3 uger*. Opfølgning kan afsluttes ved titer  $< 4$  og to negative prøver på fosteret.

Findes barnet ikke sikkert negativt for K eller c antigen og samtidig antistoftiter  $\geq 4$ , følges fosteret med MCA-PSV målinger (Se nedenfor og Appendix 4).

#### Anti-D og øvrige antistoffer med risiko for moderat til alvorlig immunisering:

Følges med MCA-PSV målinger fra GA 16+0. ved titer  $\geq 32$ . (Se nedenfor og Appendix 4).

Moderens titer giver en god ide om, hvor mange antistoffer fosteret og det nyfødte barn vil have:

Antistoftitre udføres hver 4. uge resten af graviditeten fra GA 16.-20. uge, dog hver 2. uge ved øgning i titer svarende til  $\geq 2$  titertrin eller ved meget høje titre. Titeren er en indirekte indikator for potentialet for yderligere destruktion af erythrocytter. Moderens titer ligger ofte 2 til 5 trin over fostrets titer.

Vejledende forslag til ultralydskontrol med MCA-PSV ved blodtype antistoffer:

- PSV  $\geq 1.5$  MoM: IUT eller forløsning afhængigt af GA
- PSV  $\geq 1.4$  MoM: PSV x 3 ugentlig.
- PSV  $\geq 1.3$  MoM: PSV 1-2 ugentligt
- PSV  $\geq 1.2$  MoM: PSV min. hver 2. uge
- PSV  $\geq 1.1$  MoM: PSV min. hver 2. uge
- PSV  $\geq 1.0$  MoM: PSV hver 2. uge.

#### **Hvor skal den gravide følges:**

Af Sundhedsstyrelsens specialevejledning 2018 (120) fremgår det, at gravide med forekomst af irregulære antistoffer og/eller forekomst af antistoffer, der kan forårsage moderat til svær hæmolytisk sygdom (HDFN) hos fostre eller nyfødte, med en maternal titer på  $\geq 32$  samt gravide med anti-K eller anti-c uanset titer skal varetages på afdelingen med regionsfunktion for dette i tæt samarbejde med klinisk immunologi. Det fremgår ligeledes, at gravide med

evt. behov for IUT, herunder ved svær immunisering, alloimmun trombocytopeni (NAITP) eller parvovirusinfektion med fosterpåvirkning, varetages på Rigshospitalet i tæt samarbejde med klinisk immunologisk afdeling. Se tabel 5.

**Tabel 5 Håndtering af gravide med alloantistoffer i henhold til specialevejledning 2018.**

Antistofspecificitet	IAT < 32	IAT ≥32
K, k	Henvises til kontrol og fødsel på afdeling med regionsfunktion	
c		
D, C, E, e, C <sup>w</sup>	Titerkontrol lokalt	Henvises til kontrol og fødsel på afdeling med regionsfunktion
Kp <sup>a</sup> , Kp <sup>b</sup> , Js <sup>a</sup>		
Jk <sup>a</sup>		
Fy <sup>a</sup>		
S, s		
Wr <sup>a</sup>		
M, Lu, Lu <sup>b</sup> , Fy <sup>b</sup> , Jk <sup>b</sup>	Titerkontrol lokalt i GA 25 og 32	
A, B	Hvis der i en tidligere graviditet har været AB0 HDFN. Titerkontrol i begyndelsen af graviditeten samt GA 32 lokalt	

**Hvad er evidensen for forbyggende behandling (IVIG, plasmaudskiftning) og hvem skal evt. tilbydes dette?**

Forebyggende behandling med plasmaudskiftning og evt. efterfølgende IntraVenøs ImmunoGlobulin (IVIG) har været anvendt med succes hos gravide med tidligere fostertab på grund af erythrocytimmunisering eller høje antistof-titre tidligt i graviditeten (90,121–123). I et amerikansk studie fra 2007 indgik 9 kvinder med tidligere fosterdød eller svær immunisering, hvor man i den efterfølgende graviditet behandlede kvinderne med Plasmaudskiftning 3 gange med 2 dages mellemrum og efterfølgende intravenøs Immunoglobulin. Man fandt en reduktion i antistof-titre og en højere gestationsalder før første IUT. Blandt de 9 kvinder, hvor 7 havde lidt fostertab i deres første graviditet, fødte alle 9 levende fødte børn mellem 27. og 38. Graviditetsuge (121). I et nyt studie fra 12 Føtal Medicinske centre fra Europa, Nordamerika, Australien og New Zealand inkluderede man 52 graviditeter med svær alloimmunisering, og man fandt at behandling med Immunglobulin kunne udsætte behovet for intrauterin transfusion med gennemsnitligt 4 dage. Herudover kunne man reducere forekomsten af føtal hydrops fra 24% til 4%, og risikoen for udskiftnings transfusion efter fødslen fra 37% til 9% (90). Det anbefales dog, at man gennemfører et multicenter studie før en sikker behandlingseffekt kan vurderes tilstrækkeligt (124). Der anvendes internationalt flere forskellige regimer. På Rigshospitalet er standardbehandlingen 1,2 g IVIG per kg legemsvægt, hver med 1-3 ugers interval.

Risikoen for bivirkninger er stor (2,5-87,5%). De fleste bivirkninger er milde og ufarlige (influenza lignende symptomer, hudmanifestationer, hovedpine, men der er også en risiko (1-17%) for alvorlige bivirkninger, herunder arytmie, hypotension, hæmolyse, aseptisk meningitis, tromboemboliske events samt lever- og nyrepåvirkning (91). Behandling med IVIG bør derfor forbeholdes kvinder med alvorlig anamnese eller svær immunisering efter individuel risikovurdering og information.

## Alloimmunisering – fødsel

### *Hvornår og hvordan skal man forløse?*

Erythrocytimmunisering med eller uden mistanke om føtal anæmi udgør i sig selv ikke indikation for kejsersnit. Forløsningsmetoden afhænger således af den tidligere obstetriske anamnese, GA og graden af anæmi ved forløsningstidspunktet, hvor sectio anbefales, hvis der er mistanke om svær anæmi hos barnet eller hydrops føtalis (28,74,80).

I en finsk kohorte fra 2003-2012 med 85 levende fødte børn, der alle havde fået IUT på 4 centre, blev 35.4 % forløst vaginalt, 25.3 % ved elektivt sectio og 11.1 % ved akut sectio, heraf flere pga. bradycardi i forbindelse med proceduren. GA ved forløsning var 35 uger. Desværre blev Apgar-score, morbiditet og pH ikke relateret til forløsningsmetode (92).

I en Hollandsk kohorte (22) fra 2000-2014 indgik der 56 fostre, der fik en eller flere IUT.

De fleste graviditeter blev induceret pga. allo-immunisering. Der var en tendens til senere GA ved forløsning i løbet af studieperioden da man foretog IUT ved senere GA. 22 blev forløst ved elektivt sectio, 26 fik igangsat fødslen og 4 gik spontant i fødsel. Der blev foretaget 3 haste sectioer: et procedurerelateret, et relateret til anæmi før IUT og et hverken relateret til anæmi eller IUT. Den laveste pH var 6,80 i en case med svær hydrops føtalis, der gik i spontan præterm fødsel.

I et Hollandsk studie hvor man undersøgte fordele og risici ved IUT efter GA 32 fødte 40.7% vaginalt, hvis der kun blev foretaget IUT frem til GA 32. I gruppen hvor der blev foretaget IUT før og efter GA 32 fødte 63,2% vaginalt og i den sidste gruppe, hvor der kun blev foretaget IUT efter GA 32 fødte 60,9% vaginalt. Antal af patienterne var hhv. 17, 117 og 46 i hver gruppe. (15)

Anbefalet forløsningstidspunkt ved anti-K, anti-c  $\geq 4$  eller øvrige antistoffer med titer  $\geq 32$ :

- PSV  $\geq 1.5$  MoM: efter GA 34-35: forløsning (konfereres med neonatolog)
- PSV  $>1.2$  MoM: senest ved GA 37+0.
- PSV  $< 1.2$  MoM: senest ved GA 38+0.
- Titer  $> 256$  eller titerstigning  $\geq 4$  gange: senest ved GA 37+0.
- Hvis antistoftiteren under aktuelle graviditet har været  $\geq 32$  men falder til  $< 32$  følges ovenstående regime uændret.

Fødslen bør foregå på tertiært center, hvor der er mulighed for behandling af nyfødte med erythroblastose. Der skal foreligge blod forlig på mor i forhold til evt. behov for transfusion.

### *Hvordan skal man overvåge fosteret under fødslen?*

Fostre med anæmi har øget risiko for intrapartum asfyksi, hvorfor der bør være kontinuerlig CTG overvågning under fødslen (28,31,32,74,80).

### *Skal man lave sen – og lang afnavling?*

Der kan være fordele og ulemper ved sen afnavling hos alloimmuniserede børn. Bekymring ved sen afnavling hos børn født af alloimmuniserede mødre kan være at bilirubinniveauet vil blive yderligere forhøjet, og dermed øge behov for fototerapi. Fordelen kan være højere Hgb efter fødslen medførende mindre behov for top-up transfusion.

Der er kun to retrospektive sammenligningsstudier og på forskellige typer alloimmuniserede børn, som alle har fået IUT.

Et fransk studie sammenlignede historiske data før sen afnavling med data efter indførelse af sen afnavling (> 30 sek) **hos alloimmuniserede (Rh og Kell) børn** efter IUT. Man fandt signifikant højere hgb niveau 1 time efter fødslen og mindre behov for udskiftningstransfusion postnalt ( $p=0,01$ ) hos børn som fik sen afnavling. Der gik længere tid inden børnene i gruppen med sen afnavling fik behov for transfusion. Desuden var der ingen forskel på hyperbilirubinæmi og varighed af fototerapi på de to grupper (93). De senere år var man systematisk hurtigere til at behandle de alloimmuniserede børn med fototerapi (1 time efter fødslen). Forfatterne nævner at ændring i behandlingspraksis udover sen afnavling muligvis kunne medføre forskel på de to historiske kohorters outcome mht. udskiftningstransfusion og varighed af fototerapi.

Et andet retrospektivt studie sammenlignede **ABO immuniserede nyfødte** før og efter indførelsen af sen afnavling (>1 min) og fandt signifikant øget risiko for fototerapi (RR 1,6) og længere indlæggelser (delayed peak) hos børn med sen afnavling (125). Max total serum bilirubin i dette studie er dog lavere end behandlingsgrænsen i Danmark, samtidig er der en meget kort behandlingsvarighed. Det kan tyde på deres behandlingspraksis er mere aggressiv ift. danske behandlingsstandarder.

Der var ingen tilfælde med svær hyperbilirubinæmi i de to studier dvs. ingen svær skadelig virkning af sen afnavling. Det første studie indikerer mulig gevinst ved sen afnavling ved færre udskiftningstransfusion, højere hgb niveau ved fødslen og længere tid før behov for top-up transfusion. Det andet studie viste øget risiko for fototerapi ved sen afnavling, men de har en lavere behandlingsgrænse sammenlignet med danske behandlingsstandarder.

Der er ikke klar evidens for sen afnavling for alloimmuniserede børn med føtal anæmi i litteraturen. Det er dog kendt at sen afnavling giver mindre behov for transfusion og der efterfølgende ikke fundet svær hyperbilirubinæmi med risiko for senfølger. På den baggrund bør man følge de generelle retningslinjer for sen afnavling af neonatale børn. Der henvises til *DSOG guideline "Afnavling", 2017*

### ***Skal der være pædiater på stuen? Kan man lade sig vejlede af MCA-PSV?***

*Der bør være pædiater til stede ved fødsel af et barn, der har fået IUT eller forventes svært anæmisk (f.eks. MCA-PSV >1.3 MoM som vejledende grænse).*

Ved mistænkt svær anæmi skal der være erythrocytsuspension som er forligelig med den gravides eventuelle alloantistof(fer) og som er egnet til neonatal transfusion (gamma-bestrålet og < 10 dage gammelt). På grund af risiko for væskeoverload gives initialt 10 mg/kg erythrocytsuspension. Det kan endvidere være nødvendigt med aflastende pleuradræn og/eller abdominal dræn til ascites ved hydropt foster.

Ved mistanke om anæmi hos en nyfødt foretages klinisk vurdering (respiratorisk/cirkulatorisk) ved neonatolog på fødestuen. Tegn på symptomatisk anæmi er bleghed, takykardi og takypnø. Respiratorisk distress kan være på baggrund af pleura væske eller pulmonal hypoplasi (hydrops føtalis). De fleste børn, født efter graviditet kompliceret af immunisering, er i klinisk god tilstand efter fødslen. De vil oftest kunne blive hos moderen indtil svar på NS prøverne foreligger.

## **Alloimmunisering – den nyfødte**

### ***Hvilke blodprøver skal tages på barnet (navlesnor, kapillærprøve)***

Et barn af en **mor med erythrocyt alloantistof** skal udover pH og BE have taget hgb, direkte antiglobulin test (DAT), blodtypebestemmelse inkl. fænotypebestemmelse (for det blodtypeantigen, som mor har antistof imod), og bilirubin på navlesnorsprøve umiddelbart efter fødslen. Ved kendt alloimmunisering følges op med kapillærprøve på barnet: hgb samt bilirubin hver 4.-6. time de første 12-24 timer. Titer på barnets blod udføres af blodbanken, hvis mors plasma indeholder et antistof mod et højrisiko antigen (RhD, K, c, E), et antistof mod

et risikoantigen (eksempelvis C, e, k, Kp<sup>a</sup>, Kp<sup>b</sup>, Jk<sup>a</sup>, Jk<sup>b</sup>, Fy<sup>a</sup>, Fy<sup>b</sup>, S, s) med en titer  $\geq 16$ , eller hvis barnets erythrocytter er DAT positive.

Hvis barnets erythrocytter er DAT positive, men negative for det antigen, som mors antistof er rettet imod, eller hvis mor ikke er kendt med alloantistof, bør det overvejes, om det kan dreje sig om AB0 HDFN eller immunisering mod sjældent forekommende antigen (eksempelvis Wr<sup>a</sup> eller Kp<sup>a</sup>). Den nyfødte bør ligeledes undersøges for andre årsager til anæmi (Se afsnittet '*Hvad er årsagerne til føtal anæmi?*'), såfremt HDFN diagnosen ikke kan understøttes. Forslag til undersøgelser fremgår af tabel 6 nedenfor.

Irregulære antistoffer kan opstå på et hvilket som helst tidspunkt før, under eller efter en graviditet. Antistoffer kommer som reaktion på eksposition for fremmede antigener. At moderen tidligere har været undersøgt, og ikke havde irregulære antistoffer, er ikke ensbetydende med at der ikke kan være detekterbare antistoffer ved en senere lejlighed, hvor et barn findes anæmisk ved fødslen.

	Mor er kendt med erythrocyt alloantistof	Mor er ikke kendt med erythrocyt alloantistof
Undersøgelser på mor	BF-test (forlig) mhp. transfusion af den nyfødte, antistoftitrering	AB0 og RhD blodtypebestemmelse, Antistofscreentest, Antistofidentifikation, Antistoftiter, IgG anti-A/-B titrering (hvis blodtype 0), supplerende undersøgelser for antistof mod sjældent forekommende antigen
Undersøgelser på nyfødt	pH, BE, Hgb, bilirubin DAT blodtypebestemmelse fænotypebestemmelse (for antigen som mors antistof er rettet imod) antistoftitrering (mors antistof)	pH, BE, Hgb, bilirubin DAT, Blodtypebestemmelse, IgG anti-A/-B screen, og eluering (hvis mor er blodtype 0) haptoglobin, erythroblaster, retikulocytter, LDH, ASAT, MCV, MCHC trombocytter

Tabel 6. Forslag til undersøgelser ved kliniske og/eller parakliniske tegn på HDFN i forbindelse med fødslen.

### ***Hvad er principperne for behandling af barnet?***

Ved kendt betydelende alloimmunisering startes initielt altid fototerapi uafhængigt af navlesnorsblodprøve. Fototerapien opretholdes som minimum indtil flere konsekutive bilirubin målinger har vist graden af hæmolyse (95). Såfremt højintensiv fototerapi ikke er tilstrækkeligt til at modvirke stigning i total serum bilirubin (TSB), kan man forsøge at supplere med IVIG (0.5-1.0 g/kg). Evidensen for effekten af dette er dog stadig usikker, og der foreligger derfor ikke klare anbefalinger vedrørende brugen af dette (90,126).

Hvis TSB stiger over udskiftningsgrænsen, eller barnet har akut bilirubin encephalopati i intermedier/avanceret stadie, skal der foretages udskiftningstransfusion (95).

### ***Hvad er risikoen for børnene på kort og lang sigt? Hvor lang tid skal de følges?***

Der er ikke påvist øget risiko for kernicterus spectrum disorder hos disse børn, såfremt de modtager relevant behandling med intensiv fototerapi fra fødslen ( $> 30 \text{uw/cm}^2/\text{nm}$ ) (32). Antistof titeren har en vis grad af korrelation til varigheden og sværhedsgraden af anæmi hos den nyfødte. En høj titer hos et antigen positivt barn betyder, at antistoffet vil kunne forårsage hæmolyse og produktion af bilirubin hos barnet i lang tid. Der er derfor større risiko for toksiske niveauer af bilirubin hos et barn født af en moder med en høj titer (obs kernicterus). Man må her følge bilirubin koncentrationen endnu nøjere end ved lavere titre. En *meget* høj titer hos moderen betyder, at der vil gå lang tid inden antistoffet hos barnet er væk. Halveringstiden for IgG er 3 uger - måske lidt kortere, hvis der er forbrug af antistoffet. Et eksempel illustrerer dette: Ved en titer på 8.192 hos moderen kan man forvente en titer på 1024 hos barnet. Efter 3 uger er barnets titer 512, efter yderligere 3 uger (levealder 6 uger) 256, efter yderligere 3 uger (levealder 9 uger) 128, efter yderligere 3 uger (levealder 12 uger) 64, efter yderligere 3 uger (levealder 15 uger) 32, efter yderligere 3 uger (levealder 18 uger) 16, efter yderligere 3 uger (levealder 21 uger) 8, efter yderligere 3 uger (levealder 24 uger) 4. Det tager altså forventeligt 5 - 6 måneder at udskille antistoffet til en grad, hvor hæmolysen ophører.

Tardiv anæmi: Late-onset anæmi sker 1-3 uger efter fødslen hos nyfødte med anti-A, anti-B og andre irregulære antistoffer. Det kan skyldes fortsat hæmolyse af resterende antistoffer, immunologisk destruktion af umodne erythrocytter. Nyfødte, som har modtaget IUT, får først hæmolytisk anæmi, når donorblod er udskiftet med barnets egne erythrocytter, som reagerer med de maternelle antistoffer. Desuden kan barnets egen erythropoiese blive undertrykt pga. tidligere IUT. Endelig kan anæmien yderligere forværres på grund af nedsat erythropoiese, som fysiologisk sker for alle nyfødte ved 3-4 ugers alderen (126).

Nyfødte med sen anæmi bør følges indtil retikulocytallet stiger, desuden følges hgb og bilirubin. Anæmien kan vare op til 3 måneder.

## **Alloimmunisering – efter fødslen**

### ***Hvad er gentagelsesrisikoen? Bliver det værre i en ny graviditet?***

Ved prækonceptionel rådgivning af et par, hvor kvinden er alloimmuniseret, kan det være relevant at bestemme om manden er heterozygot eller homozygot for genet der koder for det blodtypeantigen som kvinden har antistoffer imod. Hvis han er heterozygot, er der 50% risiko for, at et kommende barn bliver antigen positivt. Hvis han er homozygot, er risikoen 100% (se tabel 4 for detaljer).

For RhD findes ikke noget antitetisk antigen (parret antigen), hvorfor det med serologiske metoder ikke sikkert kan afgøres om vir er RhD homo- eller heterozygot. Der bør derfor ved RhD alloimmunisering foretages en genomisk *RHD* zygotibestemmelse på BF.

For de øvrige blodtypeantigener, eksempelvis A, B, C, c, E, e, K, k, Kp<sup>a</sup>, Fy<sup>a</sup>, S, s, Wr<sup>a</sup> udføres serologisk bestemmelse af det blodtypeantigen kvindens antistof er rettet imod samt det antitetiske antigen inden for samme blodtypesystem.

Hvis moderens titer ved næste graviditet er uændret høj, og det vises at det nye foster er bærer af det pågældende antigen, er risikoen for føtal anæmi meget høj (127). De fleste af de farlige antistoffer er meget holdbare og svækkes kun ganske lidt – om overhovedet - i løbet af flere år. Et anti-D kan holde sig uændret i titer i årtier.

### ***Hvad er mulighederne for at undgå HDFN i en efterfølgende graviditet?***

Ved anamnese med tidligere svær immunisering med IUT/langvarig fototerapi eller IUFD kan man rådgive parret om mulighed for sæddonation eller Præimplantations Genetisk Diagnose (PGD).

PGD er mulig for såvel *KEL* og *RHD*. Da det hos europæere oftest drejer sig om deletion af hele *RHD*-genet, er man nødt til at køre opsætningen som markøranalyse med en usikkerhed på 3-5%, og det vil derfor være relevant at tilbyde en føtal K/D bestemmelse eller evt. CVS til kontrol (96,97).

### **Monitorering:**

Evt. deltagelse i fælles nordisk database (intrauterine transfusioner)

### **Kodning:**

Graviditet med anæmi hos foster	DO368P
Graviditet med rhesusimmunisering	DO360
Graviditet med anden immunisering	DO361
Graviditet med ABO-immunisering	DO361A
Graviditet med Parvovirus infektion hos foster	DO368K
Flowmåling i arterie cerebri media	UXUD88C
Chordocentese	KMAA30
Chordocentese med transfusion til foster	KMAA30A



## Referenceliste:

1. Bhide A, Acharya G, Bilardo CM, Brezinka C, Cafici D, Hernandez-Andrade E, m.fl. ISUOG practice guidelines: use of Doppler ultrasonography in obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. februar 2013;41(2):233–9.
2. 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 (Paris)*. maj 2008;48(5):941–52.
3. 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*. april 1988;158(4):920–6.
4. Mari G. Noninvasive Diagnosis by Doppler Ultrasonography of Fetal Anemia Due to Maternal Red-Cell Alloimmunization. *N Engl J Med*. 2000;6.
5. Moise KJ. The usefulness of middle cerebral artery Doppler assessment in the treatment of the fetus at risk for anemia. *Am J Obstet Gynecol*. februar 2008;198(2):161.e1-4.
6. Christensen RD, Lambert DK, Baer VL, Richards DS, Bennett ST, Ilstrup SJ, m.fl. Severe neonatal anemia from fetomaternal hemorrhage: report from a multihospital health-care system. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. juni 2013;33(6):429–34.
7. Giacoia GP. Severe fetomaternal hemorrhage: a review. *Obstet Gynecol Surv*. juni 1997;52(6):372–80.
8. Reddy UM, Goldenberg R, Silver R, Smith GCS, Pauli RM, Wapner RJ, m.fl. Stillbirth classification--developing an international consensus for research: executive summary of a National Institute of Child Health and Human Development workshop. *Obstet Gynecol*. oktober 2009;114(4):901–14.
9. Pretlove S, Fox C, Khan K, Kilby M. Noninvasive methods of detecting fetal anaemia: a systematic review and meta-analysis: Noninvasive methods of detecting fetal anaemia. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. november 2009;116(12):1558–67.
10. Mari G. Middle cerebral artery peak systolic velocity for the diagnosis of fetal anemia: the untold story: Opinion. *Ultrasound Obstet Gynecol*. april 2005;25(4):323–30.
11. Dodd JM, Andersen C, Dickinson JE, Louise J, Deussen A, Grivell RM, m.fl. Fetal middle cerebral artery Doppler to time intrauterine transfusion in red-cell alloimmunization: a randomized trial. *Ultrasound Obstet Gynecol*. marts 2018;51(3):306–12.
12. Scheier M, Hernandez-Andrade E, Carmo A, Dezerega V, Nicolaides KH. Prediction of fetal anemia in rhesus disease by measurement of fetal middle cerebral artery peak systolic velocity: Doppler in rhesus disease. *Ultrasound Obstet Gynecol*. maj 2004;23(5):432–6.
13. Ghesquière L, Garabedian C, Coulon C, Verpillat P, Rakza T, Wibaut B, m.fl. Management of red blood cell alloimmunization in pregnancy. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. maj 2018;47(5):197–204.
14. Somerset DA, Moore A, Whittle MJ, Martin W, Kilby MD. An audit of outcome in intravascular transfusions using the intrahepatic portion of the fetal umbilical vein compared to cordocentesis. *Fetal Diagn Ther*. 2006;21(3):272–6.
15. Klumper FJ, van Kamp IL, Vandenbussche FP, Meerman RH, Oepkes D, Scherjon SA, m.fl. Benefits and risks of fetal red-cell transfusion after 32 weeks gestation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. september 2000;92(1):91–6.

16. Zwiers C, Lindenburg ITM, Klumper FJ, de Haas M, Oepkes D, Van Kamp IL. Complications of intrauterine intravascular blood transfusion: lessons learned after 1678 procedures. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* august 2017;50(2):180–6.
17. Van Kamp IL, Klumper FJCM, Oepkes D, Meerman RH, Scherjon SA, Vandenbussche FPHA, m.fl. Complications of intrauterine intravascular transfusion for fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol.* januar 2005;192(1):171–7.
18. Johnstone-Ayliffe C, Prior T, Ong C, Regan F, Kumar S. Early procedure-related complications of fetal blood sampling and intrauterine transfusion for fetal anemia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* april 2012;91(4):458–62.
19. Seeds JW, Chescheir NC, Bowes WA, Owl-Smith FA. Fetal death as a complication of intrauterine intravascular transfusion. *Obstet Gynecol.* september 1989;74(3 Pt 2):461–3.
20. Lindenburg ITM, van Kamp IL, Oepkes D. Intrauterine Blood Transfusion: Current Indications and Associated Risks. *Fetal Diagn Ther.* 2014;36(4):263–71.
21. Lindenburg ITM, van Kamp IL, van Zwet EW, Middeldorp JM, Klumper FJCM, Oepkes D. Increased perinatal loss after intrauterine transfusion for alloimmune anaemia before 20 weeks of gestation. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* juni 2013;120(7):847–52.
22. Pasman SA, Claes L, Lewi L, Van Schoubroeck D, Debeer A, Emonds M, m.fl. Intrauterine transfusion for fetal anemia due to red blood cell alloimmunization: 14 years experience in Leuven. *Facts Views Vis ObGyn.* 2015;7(2):129–36.
23. Deka D, Dadhwal V, Sharma AK, Shende U, Agarwal S, Agarwal R, m.fl. Perinatal survival and procedure-related complications after intrauterine transfusion for red cell alloimmunization. *Arch Gynecol Obstet.* maj 2016;293(5):967–73.
24. Tiblad E, Kublickas M, Ajne G, Bui TH, Ek S, Karlsson A, m.fl. Procedure-related complications and perinatal outcome after intrauterine transfusions in red cell alloimmunization in Stockholm. *Fetal Diagn Ther.* 2011;30(4):266–73.
25. Dodd JM, Windrim RC, van Kamp IL. Techniques of intrauterine fetal transfusion for women with red-cell isoimmunisation for improving health outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 12. september 2012;(9):CD007096.
26. Lindenburg ITM, Wolterbeek R, Oepkes D, Klumper FJCM, Vandenbussche FPHA, van Kamp IL. Quality control for intravascular intrauterine transfusion using cumulative sum (CUSUM) analysis for the monitoring of individual performance. *Fetal Diagn Ther.* 2011;29(4):307–14.
27. Nagel HTC, de Haan TR, Vandenbussche FPHA, Oepkes D, Walther FJ. Long-term outcome after fetal transfusion for hydrops associated with parvovirus B19 infection. *Obstet Gynecol.* januar 2007;109(1):42–7.
28. Mari G, Norton ME, Stone J, Berghella V, Sciscione AC, Tate D, m.fl. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Clinical Guideline #8: The fetus at risk for anemia—diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol.* juni 2015;212(6):697–710.
29. van Klink JMM, Koopman HM, Oepkes D, Walther FJ, Lopriore E. Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine transfusion for fetal anemia. *Early Hum Dev.* september 2011;87(9):589–93.
30. Lindenburg ITM, van Klink JM, Smits-Wintjens VEJ, van Kamp IL, Oepkes D, Lopriore E. Long-term neurodevelopmental and cardiovascular outcome after intrauterine transfusions for fetal anaemia: a review. *Prenat Diagn.* september 2013;33(9):815–22.
31. Leijser LM, Vos N, Walther FJ, van Wezel-Meijler G. Brain ultrasound findings in neonates treated with intrauterine transfusion for fetal anaemia. *Early Hum Dev.* september 2012;88(9):717–24.

32. Lindenburg IT, Smits-Wintjens VE, van Klink JM, Verduin E, van Kamp IL, Walther FJ, m.fl. Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine transfusion for hemolytic disease of the fetus/newborn: the LOTUS study. *Am J Obstet Gynecol.* februar 2012;206(2):141.e1-8.
33. Franks Z, Nightingale R. Decreased fetal movements: a practical approach in a primary care setting. *Aust Fam Physician.* november 2014;43(11):782–5.
34. Hartge DR, Weichert J, Gembicki M, Krapp M. Confirmation of etiology in fetal hydrops by sonographic evaluation of fluid allocation patterns. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* december 2015;195:128–32.
35. Rac MWF, Revell PA, Eppes CS. Syphilis during pregnancy: a preventable threat to maternal-fetal health. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(4):352–63.
36. Nageotte MP. Fetal heart rate monitoring. *Semin Fetal Neonatal Med.* juni 2015;20(3):144–8.
37. Manseau P, Vaquier J, Chavinié J, Sureau C. [Sinusoidal fetal cardiac rhythm. An aspect evocative of fetal distress during pregnancy]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* juni 1972;1(4):343–52.
38. Modanlou HD, Murata Y. Sinusoidal heart rate pattern: Reappraisal of its definition and clinical significance. *J Obstet Gynaecol Res.* juni 2004;30(3):169–80.
39. Reddy A, Moulden M, Redman CWG. Antepartum high-frequency fetal heart rate sinusoidal rhythm: computerized detection and fetal anemia. *Am J Obstet Gynecol.* april 2009;200(4):407.e1-6.
40. Wylie BJ, D’Alton ME. Fetomaternal hemorrhage. *Obstet Gynecol.* maj 2010;115(5):1039–51.
41. van Dongen H, Klumper FJCM, Sikkels E, Vandenbussche FPHA, Oepkes D. Non-invasive tests to predict fetal anemia in Kell-alloimmunized pregnancies: Doppler in Kell anemia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* april 2005;25(4):341–5.
42. Oepkes D. Doppler Ultrasonography versus Amniocentesis to Predict Fetal Anemia. *N Engl J Med.* 2006;9.
43. Delle Chiaie L, Buck G, Grab D, Terinde R. Prediction of fetal anemia with Doppler measurement of the middle cerebral artery peak systolic velocity in pregnancies complicated by maternal blood group alloimmunization or parvovirus B19 infection. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* september 2001;18(3):232–6.
44. Mari G, Detti L, Oz U, Zimmerman R, Duerig P, Stefos T. Accurate prediction of fetal hemoglobin by Doppler ultrasonography. *Obstet Gynecol.* april 2002;99(4):589–93.
45. Cosmi E, Mari G, Chiaie LD, Detti L, Akiyama M, Murphy J, m.fl. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia resulting from parvovirus infection. *Am J Obstet Gynecol.* november 2002;187(5):1290–3.
46. Bellussi F, Perolo A, Ghi T, Youssef A, Pilu G, Simonazzi G. Diagnosis of Severe Fetomaternal Hemorrhage with Fetal Cerebral Doppler: Case Series and Systematic Review. *Fetal Diagn Ther.* 2017;41(1):1–7.
47. Hermann M, Poissonnier M-H, Grangé G. Cerebral Doppler velocimetry to predict fetal anemia after more than three intravenous fetal exchange transfusions: Cerebral Doppler after Fetal Transfusion. *Transfusion (Paris).* november 2014;54(11):2968–73.
48. Abbasi N, Johnson J-A, Ryan G. Fetal anemia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* august 2017;50(2):145–53.
49. Detti L, Oz U, Guney I, Ferguson JE, Bahado-Singh RO, Mari G, m.fl. Doppler ultrasound velocimetry for timing the second intrauterine transfusion in fetuses with anemia from red cell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol.* november 2001;185(5):1048–51.

50. Friszer S, Maisonneuve E, Macé G, Castaigne V, Cortey A, Mailloux A, m.fl. Determination of optimal timing of serial in-utero transfusions in red-cell alloimmunization. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. november 2015;46(5):600–5.
51. Swartz AE, Ruma MS, Kim E, Herring AH, Menard MK, Moise KJ. The Effect of Fetal Heart Rate on the Peak Systolic Velocity of the Fetal Middle Cerebral Artery: *Obstet Gynecol*. juni 2009;113(6):1225–9.
52. Sallout BI, Fung KFK, Wen SW, Medd LM, Walker MC. The effect of fetal behavioral states on middle cerebral artery peak systolic velocity. *Am J Obstet Gynecol*. oktober 2004;191(4):1283–7.
53. Makh DS, Harman CR, Baschat AA. Is Doppler prediction of anemia effective in the growth-restricted fetus?: Cerebral artery Doppler and anemia in IUGR. *Ultrasound Obstet Gynecol*. november 2003;22(5):489–92.
54. Hanif F, Drennan K, Mari G. Variables That Affect the Middle Cerebral Artery Peak Systolic Velocity in Fetuses with Anemia and Intrauterine Growth Restriction. *Am J Perinatol*. september 2007;24(8):501–5.
55. Dukler D, Oepkes D, Seaward G, Windrim R, Ryan G. Noninvasive tests to predict fetal anemia: a study comparing Doppler and ultrasound parameters. *Am J Obstet Gynecol*. maj 2003;188(5):1310–4.
56. Roberts AB, Mitchell JM, Lake Y, Pattison NS. Ultrasonographic surveillance in red blood cell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol*. maj 2001;184(6):1251–5.
57. Oepkes D, Meerman RH, Vandebussche FP, van Kamp IL, Kok FG, Kanhai HH. Ultrasonographic fetal spleen measurements in red blood cell-alloimmunized pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. juli 1993;169(1):121–8.
58. Valeur-Jensen AK, Pedersen CB, Westergaard T, Jensen IP, Lebech M, Andersen PK, m.fl. Risk factors for parvovirus B19 infection in pregnancy. *JAMA*. 24. marts 1999;281(12):1099–105.
59. Miller E, Fairley CK, Cohen BJ, Seng C. Immediate and long term outcome of human parvovirus B19 infection in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*. februar 1998;105(2):174–8.
60. Crane J, Mundle W, Boucoiran I, MATERNAL FETAL MEDICINE COMMITTEE. Parvovirus B19 infection in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstet Gynecol Can JOGC*. december 2014;36(12):1107–16.
61. Leung TY, Lao TT. Thalassaemia in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. februar 2012;26(1):37–51.
62. Bang J, Bock JE, Trolle D. Ultrasound-guided fetal intravenous transfusion for severe rhesus haemolytic disease. *Br Med J Clin Res Ed*. 6. februar 1982;284(6313):373–4.
63. Plecas DV, Chitkara U, Berkowitz GS, Lapinski RH, Alvarez M, Berkowitz RL. Intrauterine intravascular transfusion for severe erythroblastosis fetalis: how much to transfuse? *Obstet Gynecol*. juni 1990;75(6):965–9.
64. Schonewille H, Klumper FJCM, van de Watering LMG, Kanhai HHH, Brand A. High additional maternal red cell alloimmunization after Rhesus- and K-matched intrauterine intravascular transfusions for hemolytic disease of the fetus. *Am J Obstet Gynecol*. februar 2007;196(2):143.e1–6.
65. Watson WJ, Wax JR, Miller RC, Brost BC. Prevalence of new maternal alloantibodies after intrauterine transfusion for severe Rhesus disease. *Am J Perinatol*. april 2006;23(3):189–92.
66. Walsh CA, Russell N, McAuliffe FM, Higgins S, Mahony R, Carroll S, m.fl. Relationship between maternal antibody type and antenatal course following intrauterine transfusion for red cell alloimmunisation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. december 2013;171(2):235–9.

67. Poissonnier MH, Picone O, Brossard Y, Lepercq J. Intravenous fetal exchange transfusion before 22 weeks of gestation in early and severe red-cell fetomaternal alloimmunization. *Fetal Diagn Ther.* december 2003;18(6):467–71.
68. Yinon Y, Visser J, Kelly EN, Windrim R, Amsalem H, Seaward PGR, m.fl. Early intrauterine transfusion in severe red blood cell alloimmunization. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* november 2010;36(5):601–6.
69. Canlorbe G, Macé G, Cortey A, Cynober E, Castaigne V, Larsen M, m.fl. Management of very early fetal anemia resulting from red-cell alloimmunization before 20 weeks of gestation. *Obstet Gynecol.* december 2011;118(6):1323–9.
70. Giacoia GP. Severe fetomaternal hemorrhage: a review. *Obstet Gynecol Surv.* juni 1997;52(6):372–80.
71. Rubod C, Houfflin V, Belot F, Ardiet E, Dufour P, Subtil D, m.fl. Successful in utero treatment of chronic and massive fetomaternal hemorrhage with fetal hydrops. *Fetal Diagn Ther.* 2006;21(5):410–3.
72. Giblett ER. A Critique of the Theoretical Hazard of Inter vs. Intra-Racial Transfusion. *Transfusion (Paris).* 8. juli 1961;1(4):233–8.
73. Poole J, Daniels G. Blood Group Antibodies and Their Significance in Transfusion Medicine. *Transfus Med Rev.* januar 2007;21(1):58–71.
74. RCOG 2014. The Management of Women with Red Cell Antibodies during Pregnancy. Green-top Guideline No. 65 May 2014;
75. Slootweg YM, Lindenburg IT, Koelewijn JM, Van Kamp IL, Oepkes D, De Haas M. Predicting anti-Kell-mediated hemolytic disease of the fetus and newborn: diagnostic accuracy of laboratory management. *Am J Obstet Gynecol.* oktober 2018;219(4):393.e1-393.e8.
76. Markham KB, Rossi KQ, Nagaraja HN, O’Shaughnessy RW. Hemolytic disease of the fetus and newborn due to multiple maternal antibodies. *Am J Obstet Gynecol.* juli 2015;213(1):68.e1-68.e5.
77. Clausen FB, Steffensen R, Christiansen M, Rudby M, Jakobsen MA, Jakobsen TR, m.fl. Routine noninvasive prenatal screening for fetal RHD in plasma of RhD-negative pregnant women-2 years of screening experience from Denmark. *Prenat Diagn.* oktober 2014;34(10):1000–5.
78. Scheffer P, van der Schoot C, Page-Christiaens G, de Haas M. Noninvasive fetal blood group genotyping of rhesus D, c, E and of K in alloimmunised pregnant women: evaluation of a 7-year clinical experience: Noninvasive fetal blood group genotyping. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* oktober 2011;118(11):1340–8.
79. Karagol B, Zenciroglu A, Okumus N, Karadag N, Dursun A, Hakan N. Hemolytic Disease of the Newborn Caused by Irregular Blood Subgroup (Kell, C, c, E, and e) Incompatibilities: Report of 106 Cases at a Tertiary-Care Centre. *Am J Perinatol.* juni 2012;29(06):449–54.
80. SFOG. Graviditetsimmunisering [Internet]. 2015. Tilgængelig hos: <http://www.kitm.se/sv/wp-content/uploads/2016/04/Graviditetsimmunisering-%E2%80%93-ARG-74-%E2%80%93-2015.pdf>
81. Vivanti A, Benachi A, Huchet F-X, Ville Y, Cohen H, Costa J-M. Diagnostic accuracy of fetal rhesus D genotyping using cell-free fetal DNA during the first trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* november 2016;215(5):606.e1-606.e5.
82. Moise KJ, Gandhi M, Boring NH, O’Shaughnessy R, Simpson LL, Wolfe HM, m.fl. Circulating Cell-Free DNA to Determine the Fetal RHD Status in All Three Trimesters of Pregnancy: *Obstet Gynecol.* december 2016;128(6):1340–6.
83. Akolekar R, Finning K, Kuppusamy R, Daniels G, Nicolaides KH. Fetal RHD Genotyping in Maternal Plasma at 11–13 Weeks of Gestation. *Fetal Diagn Ther.* 2011;29(4):301–6.

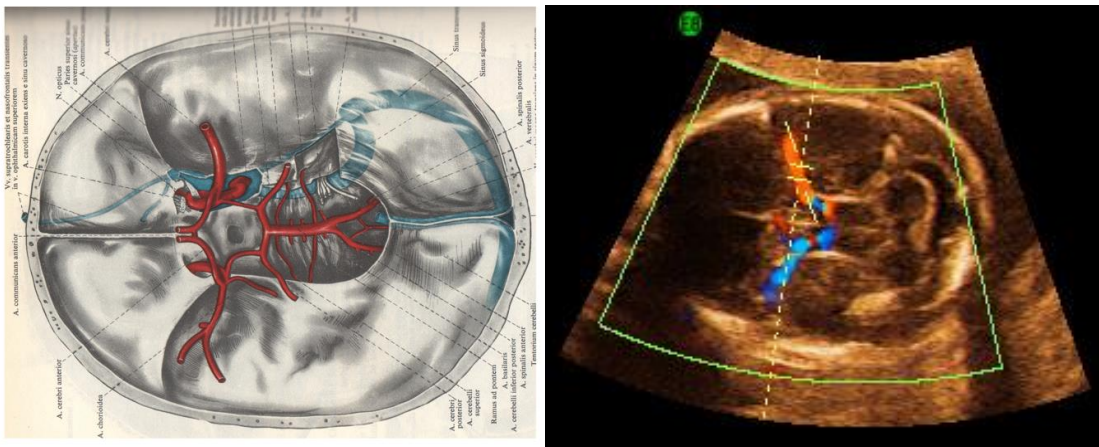
84. Wikman AT, Tiblad E, Karlsson A, Olsson ML, Westgren M, Reilly M. Noninvasive Single-Exon Fetal RHD Determination in a Routine Screening Program in Early Pregnancy: *Obstet Gynecol.* august 2012;120(2, Part 1):227–34.
85. Finning K, Martin P, Summers J, Daniels G. Fetal genotyping for the K (Kell) and Rh C, c, and E blood groups on cell-free fetal DNA in maternal plasma. *Transfusion (Paris).* november 2007;47(11):2126–33.
86. Rieneck K, Bak M, Jønson L, Clausen FB, Krog GR, Tommerup N, m.fl. Next-generation sequencing: proof of concept for antenatal prediction of the fetal Kell blood group phenotype from cell-free fetal DNA in maternal plasma: NGS-based prediction of fetal Kell type. *Transfusion (Paris).* maj 2013;n/a-n/a.
87. Geifman-Holtzman O, Grotegut C, Gaughan J, Holtzman E, Floro C, Hernandez E. Noninvasive fetal RhCE genotyping from maternal blood. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* januar 2009;116(2):144–51.
88. Song W, Zhou S, Shao L, Wang N, Pan L, Yu W. Non-invasive fetal ABO genotyping in maternal plasma using real-time PCR. *Clin Chem Lab Med CCLM.* 2015;53(12):1943–50.
89. Meng J-L, Wang X-T, Wang Y, Yue Y-F, Wang X, Chen Z-J. Use of maternal plasma for non-invasive prenatal diagnosis of fetal ABO genotypes. *Clin Chem Lab Med [Internet].* 1. januar 2007 [henvist 29. november 2018];45(8). Tilgængelig hos: <https://www.degruyter.com/view/j/cclm.2007.45.issue-8/cclm.2007.193/cclm.2007.193.xml>
90. Zwiers C, Scheffer-Rath ME, Lopriore E, de Haas M, Liley HG. Immunoglobulin for alloimmune hemolytic disease in neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 18 2018;3:CD003313.
91. Guo Y, Tian X, Wang X, Xiao Z. Adverse Effects of Immunoglobulin Therapy. *Front Immunol.* 2018;9:1299.
92. Sainio S, Nupponen I, Kuosmanen M, Aitokallio-Tallberg A, Ekholm E, Halmesmäki E, m.fl. Diagnosis and treatment of severe hemolytic disease of the fetus and newborn: a 10-year nationwide retrospective study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* april 2015;94(4):383–90.
93. Garabedian C, Rakza T, Drumez E, Poleszczuk M, Ghesquiere L, Wibaut B, m.fl. Benefits of Delayed Cord Clamping in Red Blood Cell Alloimmunization. *Pediatrics.* marts 2016;137(3):e20153236.
94. DPS. Blodtransfusion til nyfødte [Internet]. 2007. Tilgængelig hos: <http://www.paediatri.dk/neonatologi-vej1>
95. DPS. Hyperbilirubinæmi [Internet]. 2018. Tilgængelig hos: <http://www.paediatri.dk/neonatologi-vej1>
96. Seeho SKM, Burton G, Leigh D, Marshall JT, Persson JW, Morris JM. The role of preimplantation genetic diagnosis in the management of severe rhesus alloimmunization: first unaffected pregnancy: case report. *Hum Reprod Oxf Engl.* marts 2005;20(3):697–701.
97. Verlinsky Y, Rechitsky S, Ozen S, Masciangelo C, Ayers J, Kuliev A. Preimplantation genetic diagnosis for the Kell genotype. *Fertil Steril.* oktober 2003;80(4):1047–51.
98. Diamond LK, Blackfan KD, Baty JM. Erythroblastosis fetalis and its association with universal edema of the fetus, icterus gravis neonatorum and anemia of the newborn. *J Pediatr.* september 1932;1(3):269–309.
99. Anbefalinger for svangreomsorgen. Sundhedsstyrelsen; 2013.
100. Transfusionsmedicinske standarder (TMS) [Internet]. Tilgængelig hos: <http://dski.dk/fagligt/transfusionsmedicinske-standarder/>
101. de Haas M, Thurik FF, Koelewijn JM, van der Schoot CE. Haemolytic disease of the fetus and newborn. *Vox Sang.* august 2015;109(2):99–113.

102. Filbey D, Hanson U, Wesström G. The prevalence of red cell antibodies in pregnancy correlated to the outcome of the newborn: a 12 year study in central Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand.* oktober 1995;74(9):687–92.
103. Gottvall T, Filbey D. Alloimmunization in pregnancy during the years 1992–2005 in the central west region of Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand.* januar 2008;87(8):843–8.
104. Rath MEA, Smits-Wintjens VEJ, Lindenburg ITM, Folman CC, Brand A, van Kamp IL, m.fl. Postnatal outcome in neonates with severe Rhesus c compared to Rhesus D hemolytic disease: Rhesus c Compared to Rhesus D HDFN. *Transfusion (Paris).* juli 2013;53(7):1580–5.
105. Dufour DR, Monaghan WP. ABO hemolytic disease of the newborn. A retrospective analysis of 254 cases. *Am J Clin Pathol.* marts 1980;73(3):369–73.
106. Issitt PD. Race-related red cell alloantibody problems. *Br J Biomed Sci.* juni 1994;51(2):158–67.
107. Nordvall M, Dziegiel M, Hegaard HK, Bidstrup M, Jonsbo F, Christensen B, m.fl. Red blood cell antibodies in pregnancy and their clinical consequences: synergistic effects of multiple specificities. *Transfusion (Paris).* oktober 2009;49(10):2070–5.
108. Astrup J, Kornstad L. Presence of anti-c in the serum of 42 women giving birth to c positive babies: serological and clinical findings. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1977;56(3):185–8.
109. Zwingerman R, Jain V, Hannon J, Zwingerman N, Clarke G. Alloimmune Red Blood Cell Antibodies: Prevalence and Pathogenicity in a Canadian Prenatal Population. *J Obstet Gynaecol Can.* september 2015;37(9):784–90.
110. Bowell PJ, Brown SE, Dike AE, Inskip MJ. The significance of anti-c alloimmunization in pregnancy. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* oktober 1986;93(10):1044–8.
111. Hackney DN, Knudtson EJ, Rossi KQ, Krugh D, O’Shaughnessy RW. Management of Pregnancies Complicated by Anti-c Isoimmunization: *Obstet Gynecol.* januar 2004;103(1):24–30.
112. Bruce DG, Tinegate HN, Williams M, Babb R, Wells AW. Antenatal monitoring of anti-D and anti-c: could titre scores determined by column agglutination technology replace continuous flow analyser quantification? *Transfus Med Oxf Engl.* februar 2013;23(1):36–41.
113. Lo YMD, Tein MSC, Lau TK, Haines CJ, Leung TN, Poon PMK, m.fl. Quantitative Analysis of Fetal DNA in Maternal Plasma and Serum: Implications for Noninvasive Prenatal Diagnosis. *Am J Hum Genet.* april 1998;62(4):768–75.
114. Haimila K, Sulin K, Kuosmanen M, Sareneva I, Korhonen A, Natunen S, m.fl. 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.* oktober 2017;96(10):1228–33.
115. Sandler SG, Chen LN, Flegel WA. Serological weak D phenotypes: a review and guidance for interpreting the RhD blood type using the RHD genotype. *Br J Haematol.* oktober 2017;179(1):10–9.
116. Szulman A, Nardoza LMM, Barreto JA, Araujo E, Moron AF. Investigation of pseudogenes RHDΨ and RHD -CE-D hybrid gene in D-negative blood donors by the real time PCR method. *Transfus Apher Sci.* december 2012;47(3):289–93.
117. Trucco Boggione C, Luján Brajovich ME, Mattaloni SM, Di Mónaco RA, García Borrás SE, Biondi CS, m.fl. Genotyping approach for non-invasive foetal RHD detection in an admixed population. *Blood Transfus.* 2017;15:66–73.
118. Jakobsen MA, Rosbach HK, Dellgren C, Yazer M, Sprogøe U. Results of noninvasive prenatal RHD testing in Gestation Week 25 are not affected by maternal body mass index. *Transfusion (Paris).* oktober 2018;58(10):2421–5.

119. Cro' F, Lapucci C, Vicari E, Salsi G, Rizzo N, Farina A. An innovative test for non-invasive Kell genotyping on circulating fetal DNA by means of the allelic discrimination of K1 and K2 antigens. *Am J Reprod Immunol.* december 2016;76(6):499–503.
120. Sundhedsstyrelsen. Specialevejledning for Gynækologi og Obstetrik. 2018.
121. Ruma MS, Moise KJ, Kim E, Murtha AP, Prutsman WJ, Hassan SS, m.fl. Combined plasmapheresis and intravenous immune globulin for the treatment of severe maternal red cell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol.* februar 2007;196(2):138.e1-6.
122. Novak DJ, Tyler LN, Reddy RL, Barsoom MJ. Plasmapheresis and intravenous immune globulin for the treatment of D alloimmunization in pregnancy. *J Clin Apheresis.* 2008;23(6):183–5.
123. Houston BL, Govia R, Abou-Setta AM, Reid GJ, Hadfield M, Menard C, m.fl. Severe Rh alloimmunization and hemolytic disease of the fetus managed with plasmapheresis, intravenous immunoglobulin and intrauterine transfusion: A case report. *Transfus Apher Sci.* december 2015;53(3):399–402.
124. Scott JR. Revisiting the use of intravenous immune globulin (IVIg) for Kell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol.* september 2018;219(3):223–4.
125. Ghirardello S, Crippa BL, Cortesi V, Di Francesco E, Consonni D, Colombo L, m.fl. Delayed Cord Clamping Increased the Need for Phototherapy Treatment in Infants With ABO Alloimmunization Born by Cesarean Section: A Retrospective Study. *Front Pediatr [Internet].* 19. september 2018 [hentet 10. december 2018];6. Tilgængelig hos: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fped.2018.00241/full>
126. Ree IMC, Smits-Wintjens VEJ, 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.
127. Katz MA, Kanto WP, Korotkin JH. Recurrence rate of ABO hemolytic disease of the newborn. *Obstet Gynecol.* maj 1982;59(5):611–4.
128. Salvi S, Badade A, Khatal K, Bhide A. Reliability of Doppler Assessment of the Middle Cerebral Artery in the Near and Far Fields in Healthy and Anemic Fetuses. *J Ultrasound Med.* november 2015;34(11):2037–42.
129. Ruma MS, Swartz AE, Kim E, Herring AH, Menard MK, Moise KJ. Angle correction can be used to measure peak systolic velocity in the fetal middle cerebral artery. *Am J Obstet Gynecol.* april 2009;200(4):397.e1-3.



## Appendiks 1: Metode til måling af PSV-MCA.



### ISUOG Practice Guidelines: use of Doppler ultrasonography in obstetrics (1):

- An axial section of the brain, including the thalami and the sphenoid bone wings, should be obtained and magnified.
- Color flow mapping should be used to identify the circle of Willis and the proximal MCA (Figure above).
- The pulsed-wave Doppler gate should then be placed at the proximal third of the MCA, close to its origin in the internal carotid artery (the systolic velocity decreases with distance from the point of origin of this vessel).
- The angle between the ultrasound beam and the direction of blood flow should be kept as close as possible to 0°
- Care should be taken to avoid any unnecessary pressure on the fetal head.
- At least three and fewer than 10 consecutive waveforms should be recorded. The highest point of the waveform is considered as the PSV (cm/s).
- The PSV can be measured using manual callipers or auto trace. The latter yields

MCA-PSV stiger ved stigende FHR (51) og føtal aktivitet (52), hvorfor MCA-PSV kun måles ved normale værdier for FHR og ved foster i hvile. Anvendeligheden af MCA-PSV til diagnostik af anæmi ved samtidig IUGR med flowpåvirkning er desuden nedsat idet PSV kan være falsk forhøjet ved brainsparing (53,54).

Såfremt der ikke kan opnås tilfredsstillende målinger i den probe-nære MCA, kan PSV måles i den kontralaterale MCA (128).

I tilfælde, hvor der ikke kan opnås en vinkel tæt på 0 grader grundet fosterets lejring eller bevægelser, kan vinkel-korrektion på vinkler op til 30 grader anvendes (129).

## Appendiks 2: Skema MCA-PSV MOM værdier i henhold til GA

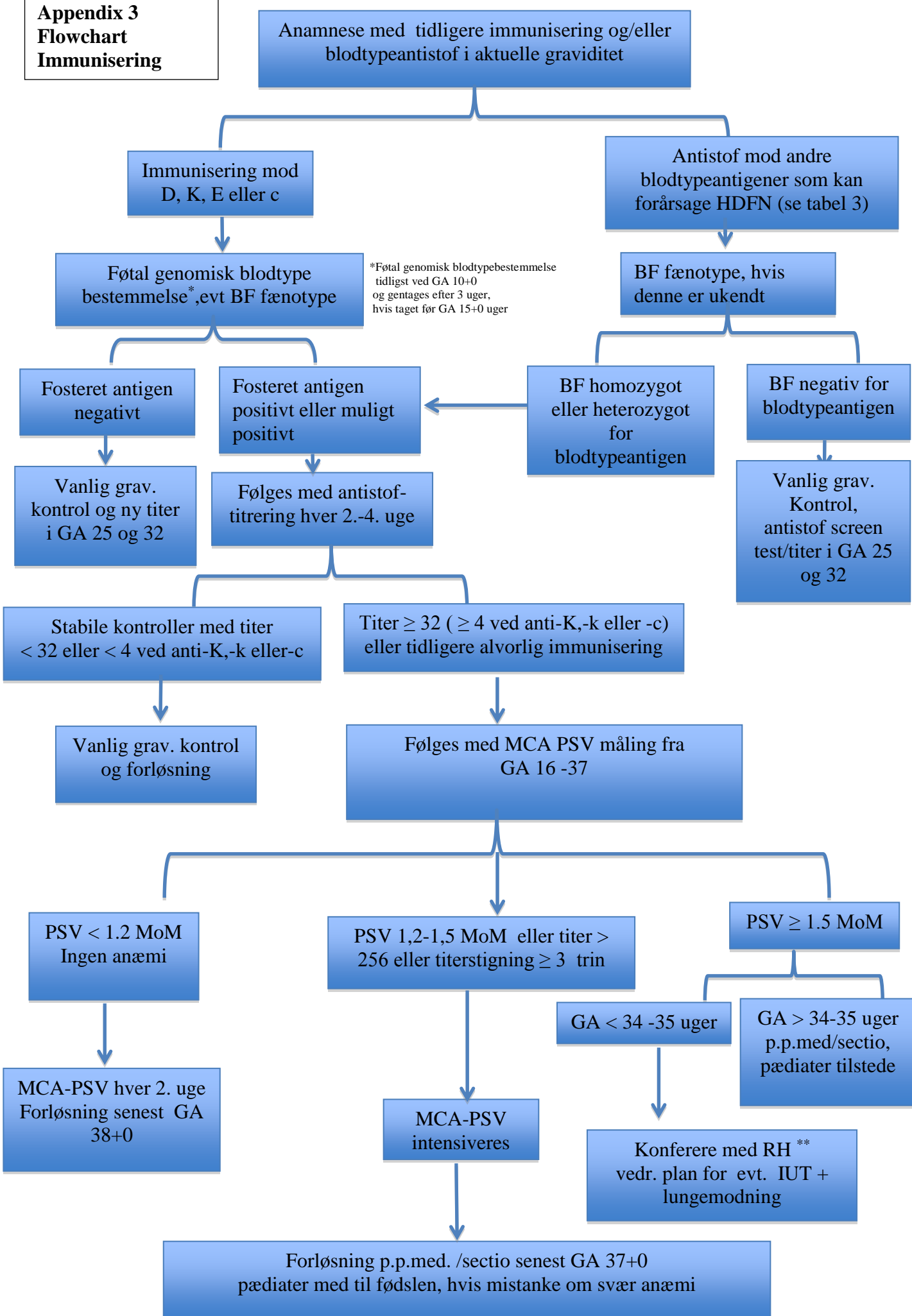
For at omsætte en målt MCA-PSV til en MoM-værdi i henhold til GA kan anvendes nedenstående skema *eller* "Expected Peak Velocity of Systolic Blood Flow in the MCA as a Function of Gestational Age" kan beregnes på online calculator : <http://perinatology.com/calculators/MCA.htm> (4).

### Oversigt over PSV i cm/sec og MoM værdier

#### MCA-PSV (cm/sec)

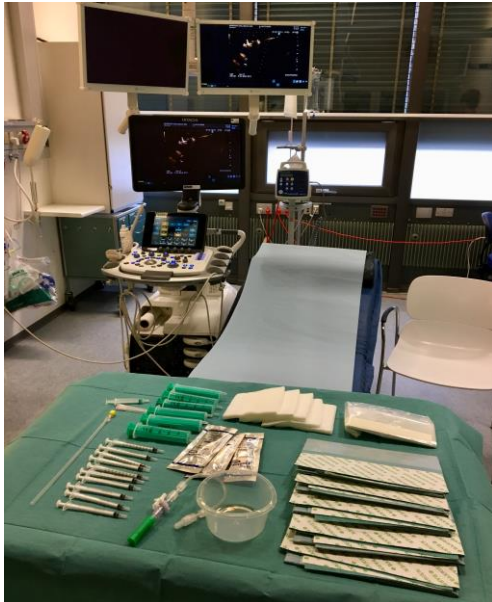
Uge	0,8 MOM	0,9	1,0	1,1	1,2	1,3	1,4	1,5	1,6
18	18	21	23	24	28	30	32	35	37
19	19	22	24	25	29	31	34	36	38
20	21	23	26	28	31	34	36	39	42
21	22	24	27	29	32	35	38	41	43
22	22	25	28	31	34	36	39	42	45
23	23	26	29	33	35	38	41	44	46
24	25	28	31	34	37	40	43	47	50
25	26	29	32	35	38	42	45	48	51
26	27	31	34	37	41	44	48	51	54
27	28	32	35	38	42	46	49	53	56
28	30	33	37	40	44	48	52	56	59
29	31	35	39	43	47	51	55	59	62
30	33	37	41	45	49	53	57	62	66
31	34	38	42	46	50	55	59	63	67
32	35	40	44	48	53	57	62	66	70
33	37	42	46	51	56	60	65	70	74
34	39	44	49	54	59	64	69	74	78
35	41	46	51	56	61	66	71	77	82
36	43	49	54	59	65	70	76	81	86
37	45	50	56	61	67	73	78	84	90
38	47	53	59	65	71	77	83	89	94
39	49	55	61	67	73	79	85	92	98
40	51	58	64	70	77	83	90	96	102
41	54	60	67	76	80	87	94	101	107

**Appendix 3  
Flowchart  
Immunisering**



## Appendiks 4: Intrauterin transfusion (procedure) på Rigshospitalet

### 1) Opdækning



*Donorblodet i Danmark er 0 Rh neg, Kell-neg, leucocytfattigt, bestrålet, CMV-neg, hæmatokrit ca. 80 og der er udført forlig med maters blod.*

### 2) Klargøring af patienten

Der anvendes stesolid og fentanyl som præmedicinering. Der gives desuden én dosis cefurexim som antibiotikaprofylakse.

Såfremt IUT foretages efter levedygtighedsgrænsen gives oftest lungemodning (Betapred) forud for indgrebet og IUT laves i sectioberedskab inkl. faste



- 3) Der anvendes ultralydsguidet punktur ved hjælp af nålestyr med punktur-linje. Man anvender en hepariniseret amniocentese nål – tykkelse 0.9 mm.

Der gøres punktur af navleaven, helst tæt på insertionssted eller alternativt i fri slynge eller i den intraabdominale del af v. umbilicalis, hvorfra der tages en lille prøve (0.1-0.5 ml), som analyseres for hgb på Haemocure-apparat på stuen, mens transfusion påbegyndes. Når hgb foreligger, aflæses det beregnede nødvendige volumen af SAGM på skema for gestationsalder (Plecas et al 1990) og der infunderes. Slut hgb måles – og der toppes op til ønsket slut hgb er nået.



*På billedet tv ses nålen i navleaven tæt på insertionsstedet i en forvægsplacenta og på billedet til højre i en bagvægsplacenta*

## Appendiks 5: Søgestrategi

Litteratursøgning afsluttet dato: 06.12.2018

Databaser der er søgt i: Pubmed, Uptodate, Cochrane, Embase

Sprogområde: engelsk, dansk, norsk, svensk

Der er til baggrundafsnit ikke foretaget systematisk søgning, men der er søgt emnebaseret.

### Diagnostik

("fetal anaemia"[All Fields] OR "fetal anemia"[All Fields]) AND ("prenatal diagnosis"[MeSH Terms] OR ("prenatal"[All Fields] AND "diagnosis"[All Fields]) OR "prenatal diagnosis"[All Fields])) AND "humans"[MeSH Terms].

I alt 317 artikler

### Behandling

Intrauterine[All Fields] AND ("blood transfusion"[MeSH Terms] OR ("blood"[All Fields] AND "transfusion"[All Fields]) OR "blood transfusion"[All Fields] OR "transfusion"[All Fields]) AND procedure-related[All Fields]. 37 artikler. Efter gennemlæsning af abstractser 32 artikler valgt.

### Prenatal genomisk blodtypebestemmelse:

Search ((((((prenatal diagnosis[MeSH Terms]) OR antenatal) OR fetal) OR prenatal)) AND (((((((blood group antigens[MeSH Terms]) OR blood group) OR red cell) OR RHD) OR Fy) OR Duffy) OR Kell) OR Rhesus)) AND (((DNA) OR PCR) OR Genomic) OR NGS)

Sort by: Best Match

4100 hits, screenet ca. 200

### HDFN og alloimmunisering:

((((HDN) OR HDFN) OR hemolytic disease) OR haemolytic disease) >27.000 hits, screenet ca. 200 via "best match" strategi

kombineret med anti-c [pubmed kan ikke kende forskel på "c" og "C"] (168 hits, alle screened),

anti-K: 54 hits (alle screened) eller ABO: 1376 hits, ca. 200 screened efter "best match" strategi.

### Forebyggende behandling:

PubMed (alloimmunisation AND pregnancy AND ivig) med fund af 52 referencer, der blev screenet.

### Den nyfødte:

PubMed med søgeord: alloimmunization AND cord clamping. 2 relevante referencer.