

# FØTAL ANÆMI OG GRAVIDE MED IMMUNISERING



Roskilde marts 2022

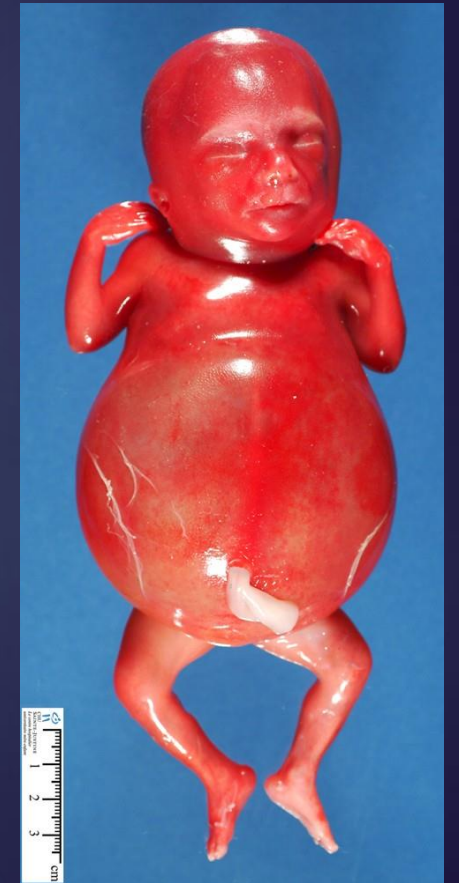
CHARLOTTE EKELUND  
OVERLÆGE PHD  
CENTER FOR FØTALMEDICIN OG GRAVIDE  
RIGSHOSPITALET

# Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn (HDFN)

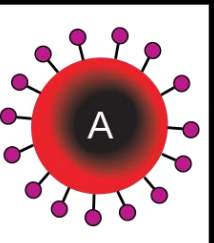
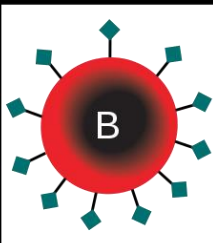
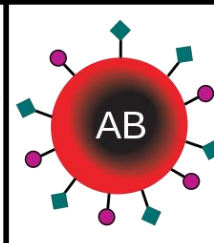
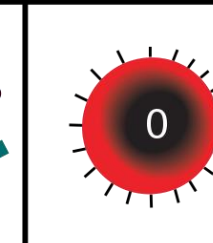
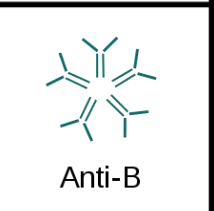
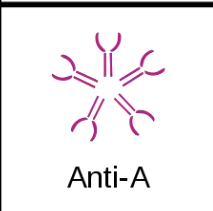
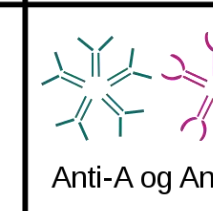
Destruktion af røde blodlegemer

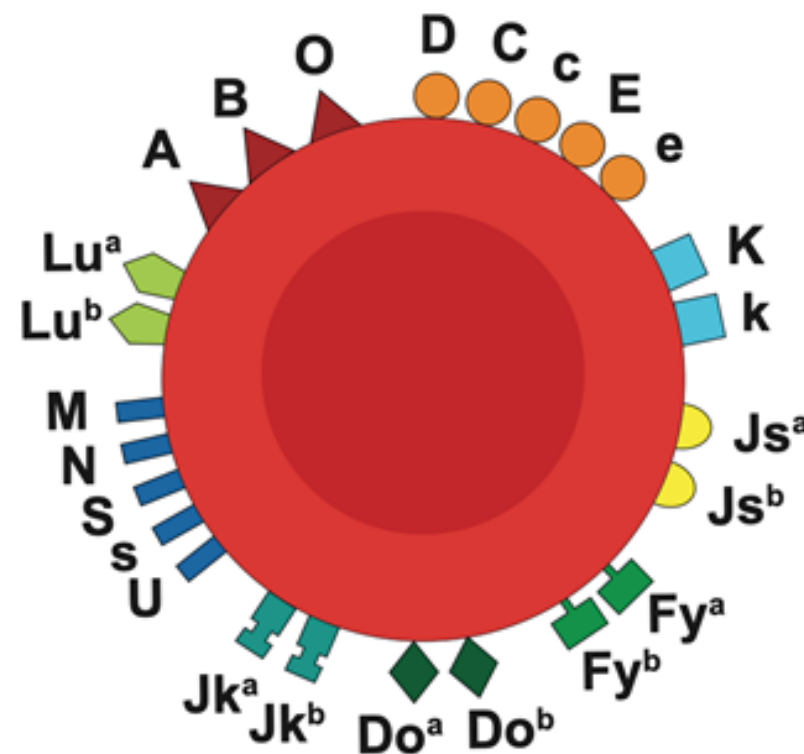


→  
Anæmi  
Hjertesvigt  
Hydrops  
Hepatomegali  
Hyperbilirubinæmi  
Icterus  
Kernicterus  
Hjerneskade/Død

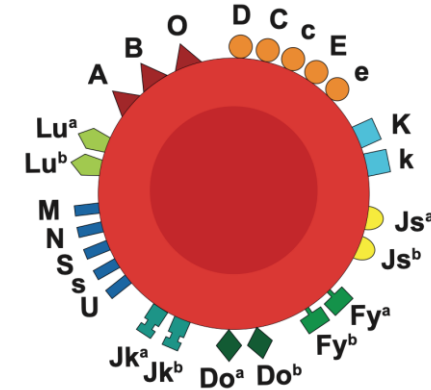


# Blodtyper

	Type A	Type B	Type AB	Type 0
Typer af Røde blod-celler				
Antistoffer i Plasma			Ingen	
Antigener Røde blod-celler	A antigen	B antigen	A og B antigener	Ingen



50 blodtypesystemer (ABO, Rhesus, Kell.....)



## Alloimmunisering

Produktion af antistoffer mod antigener fra andet individ fra samme art

---

Blodtypeantigener udtrykkes tidligt i fosterlivet – senere for A og B antigener

---

Alloimmunisering forekommer i 1,2% af alle graviditeter

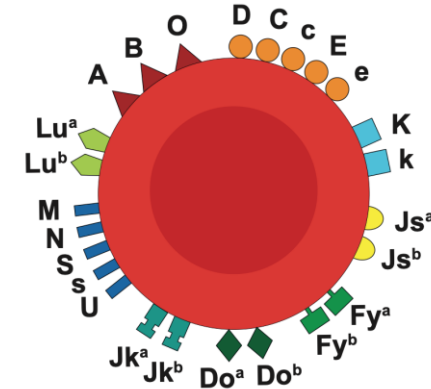
---

Anti-D i kombination med yderligere antistof øger risikoen for føtal anæmi (HDFN) 3-4 gange

# Blodtype antistoffer

Dem der hyppigst giver problemer:

- ▶ Rhesus D
- ▶ Rhesus c
- ▶ Kell (k og K)



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

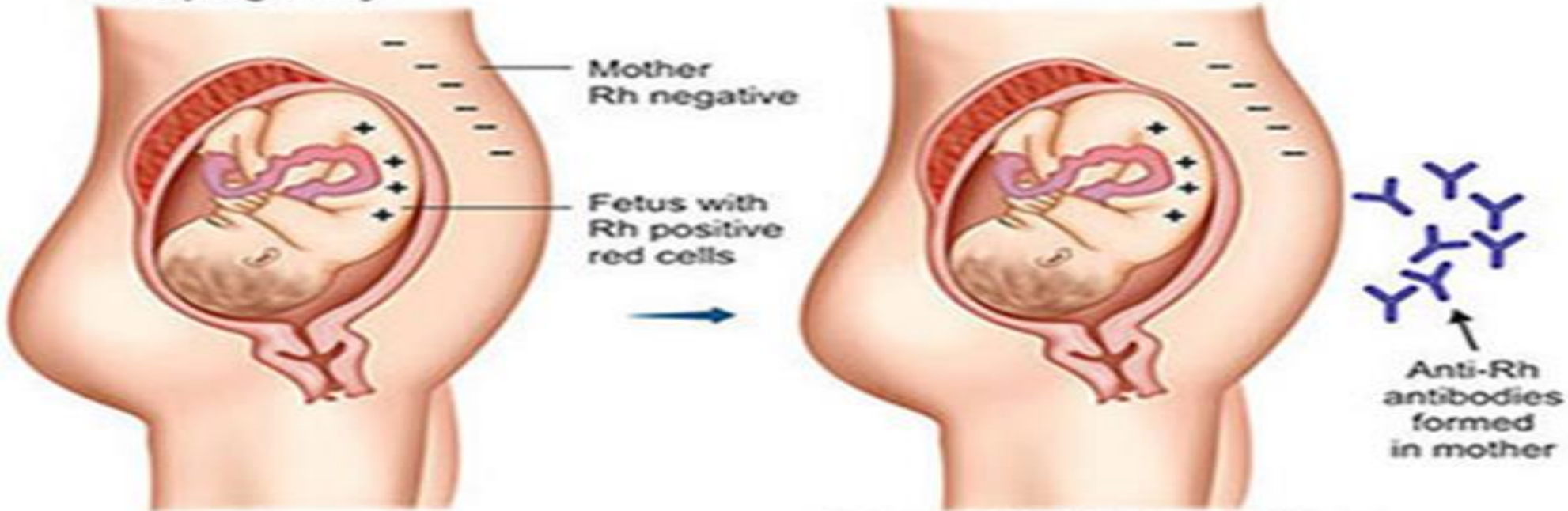
*Antistoffer mod følgende specificiteter er aldrig set være årsag til klinisk HDFN:  
N, P1, Le<sup>a</sup>, Le<sup>b</sup>, Do<sup>a</sup>, Do<sup>b</sup>, LW, Ch/Rg, Kn<sup>a</sup>  
Yderligere kontrol ikke indiceret.*

*Antistoffer med følgende specificiteter kan være årsag til mild HDFN:  
Jk<sup>b</sup>, Fy<sup>b</sup>, Fy<sup>3</sup>, M, Lu<sup>a</sup>, Lu<sup>b</sup>, Co<sup>b</sup>.  
Der anbefales titerkontrol i GA 25 og 32.*

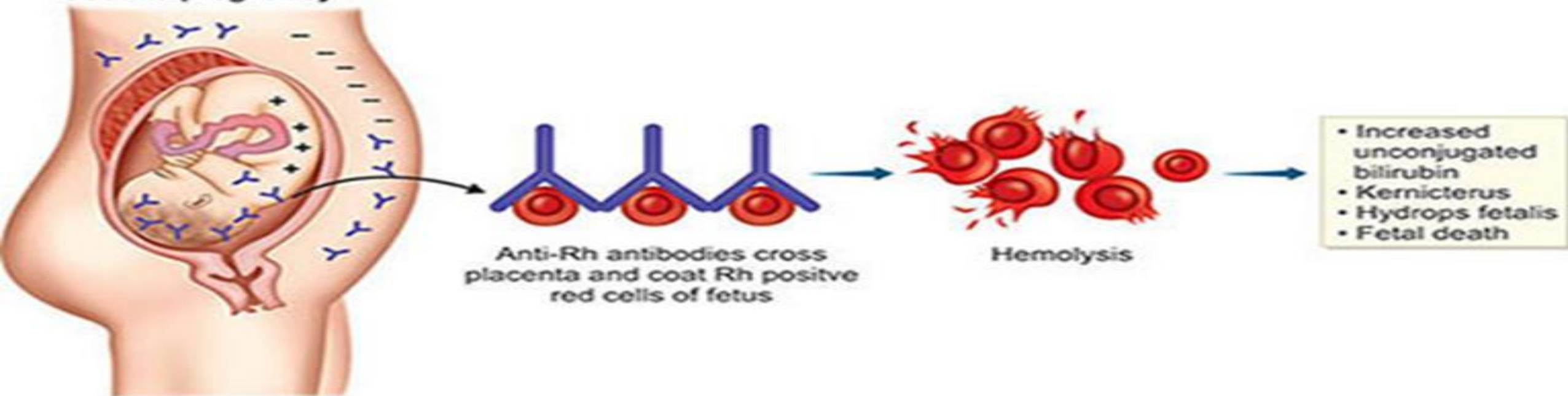
*Antistoffer med følgende specificiteter kan være årsag til moderat til svær HDFN:  
D, C, E, e, C<sup>w</sup> (alle Rh specificiteter), Jk<sup>a</sup>, Fy<sup>a</sup>, Kp<sup>a</sup>, Kp<sup>b</sup>, Js<sup>a</sup>, S, s, U Di<sup>a</sup>, Wr<sup>a</sup>, Co<sup>a</sup>.  
Tæt kontrol af titer og klinisk kontrol afhængig af titer. *Se venligst appendix 4.**

*Antistoffer med følgende specificiteter kan være årsag til HDFN selv ved lav titer  
K, k og c  
Tæt opfølgning med titer og klinisk kontrol. *Se venligst appendiks 4.**

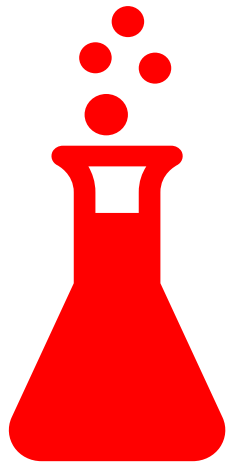
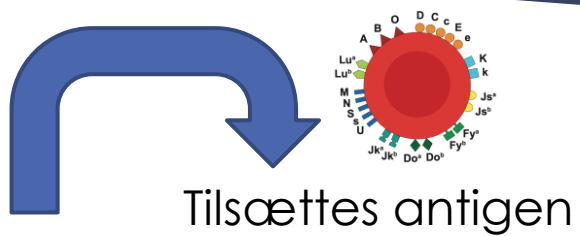
### First pregnancy



### Second pregnancy



# Antistof screentest Titer måling (styrketest)



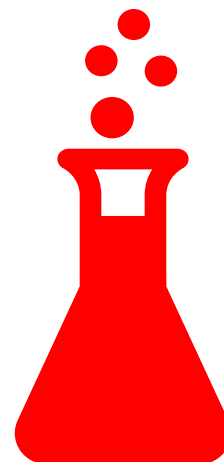
1:4



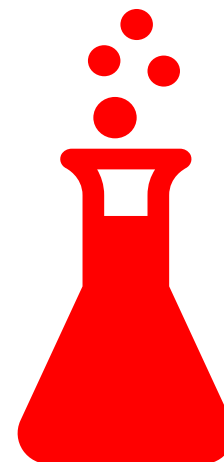
1:8



1:16



1:32



1:64



Og så videre.....

Den gravides blod med antistoffer med stigende fortynding

# Screening og profylakse

Maternel blodtype og antistof screentest  
Egen læge



RhD neg:  
Føtal genotype  
Antistof screentest



Anti-D ved jdm  
RhD negativ mor og  
RhD positivt foster



Anti-D ved risiko for immunisering  
(blødning, traumer, vending etc)

Uge 10

Uge 25

Uge 29

**Rhesonativ®**

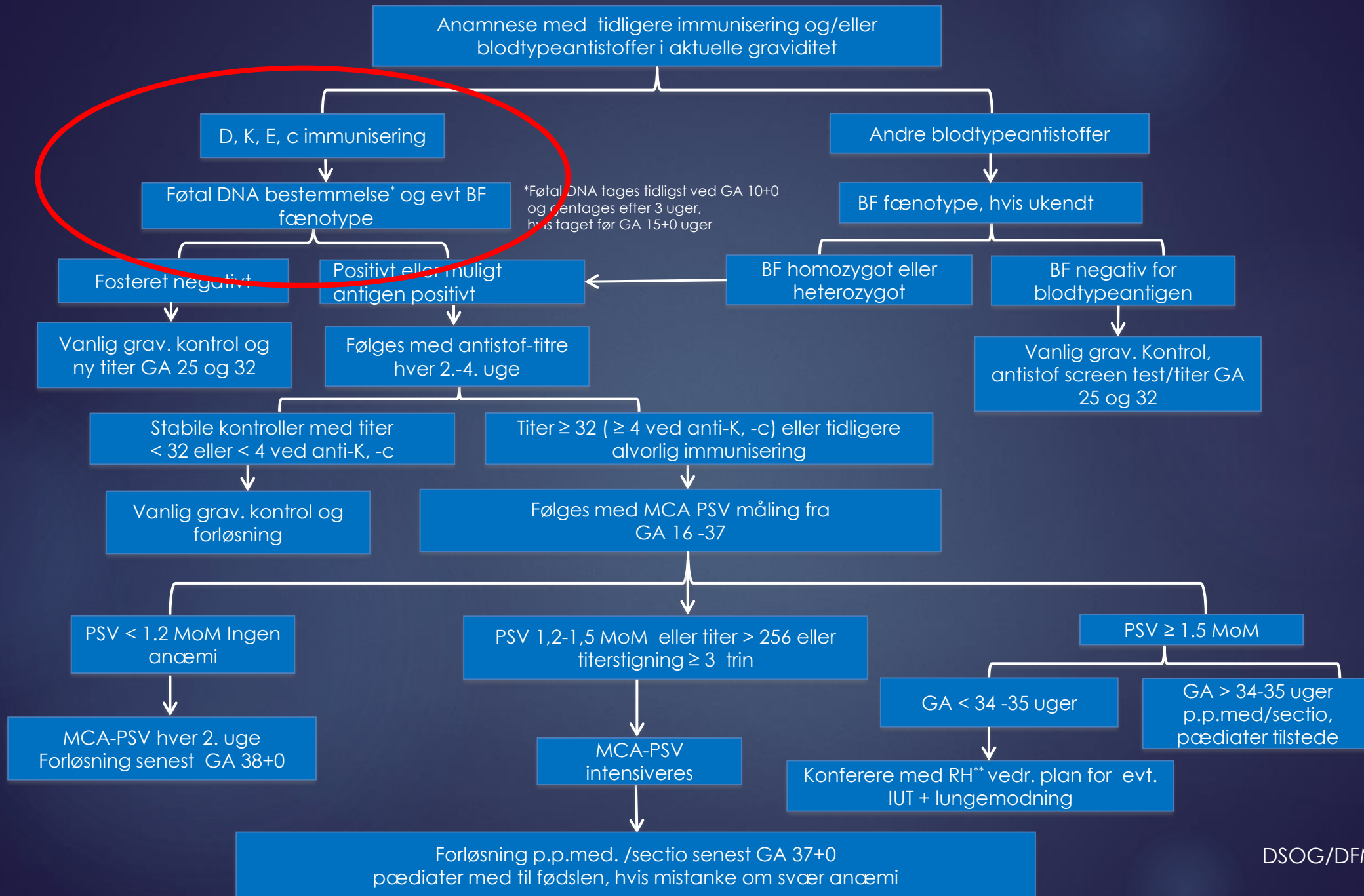


Anti-D efter fødslen  
hvis RhD positivt foster

Humant deriveret

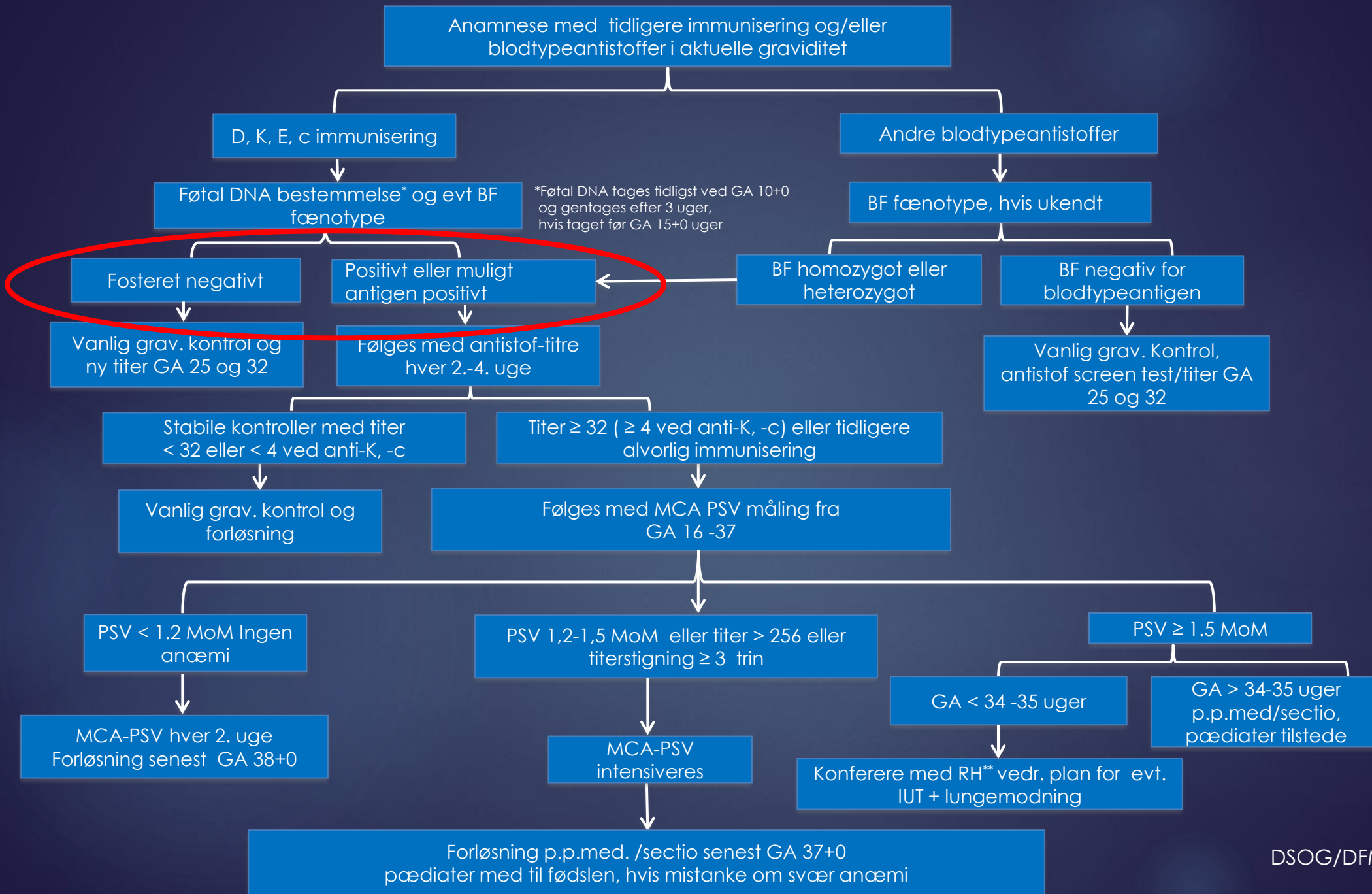
Blod fra Rhesus-immuniserede voksne

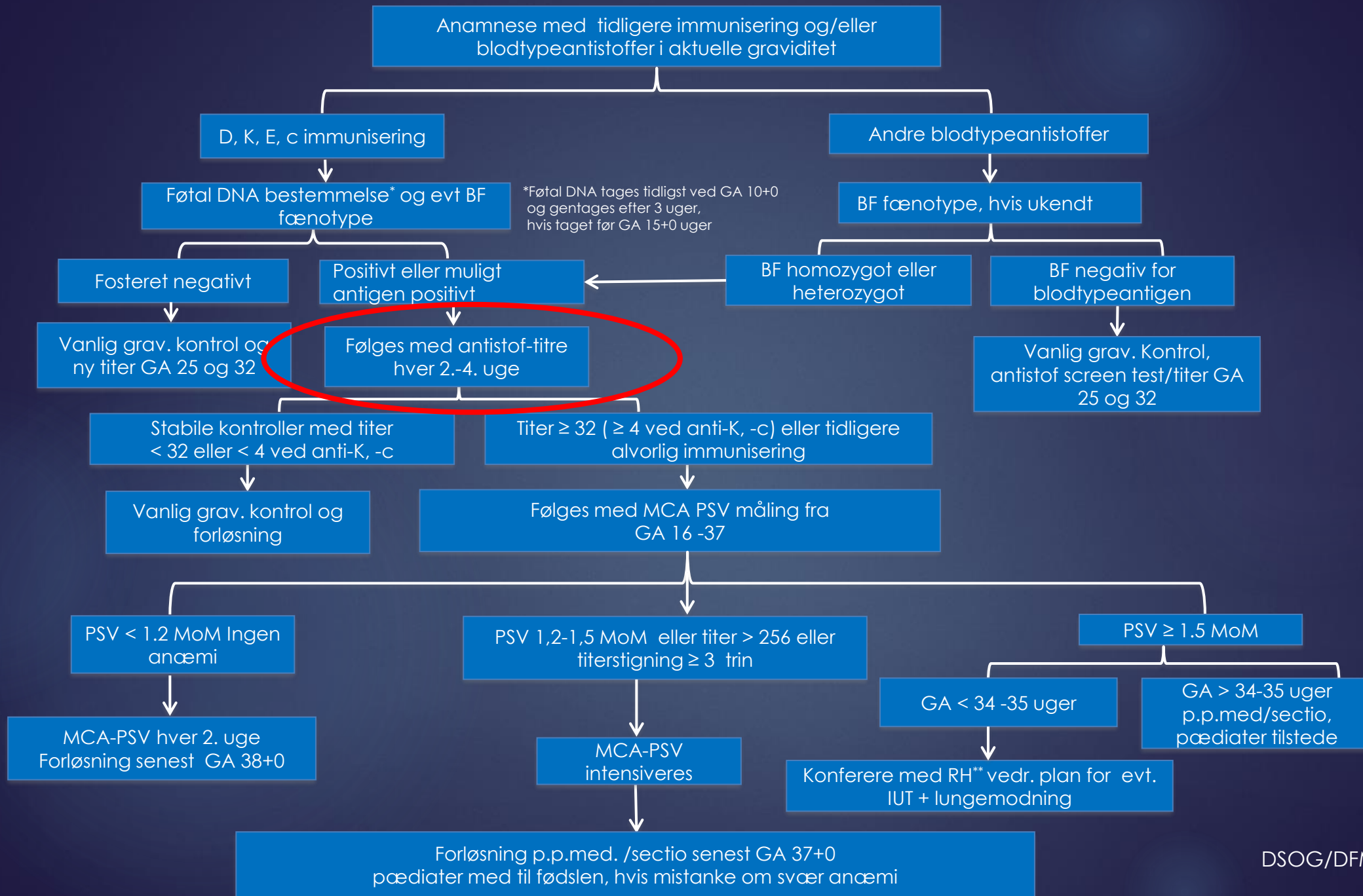




Føtal  
genotype  
på frit føtalt  
DNA

- ▶ Kan gøres for D, K, E, c fra GA 10+0
- ▶ D bestemmelse valideret i DK med negativ prædiktiv værdi 99,8%
- ▶ Føtal K og c kan bestemmes med sikkerhed tæt på 100 %





# Føtal anæmi

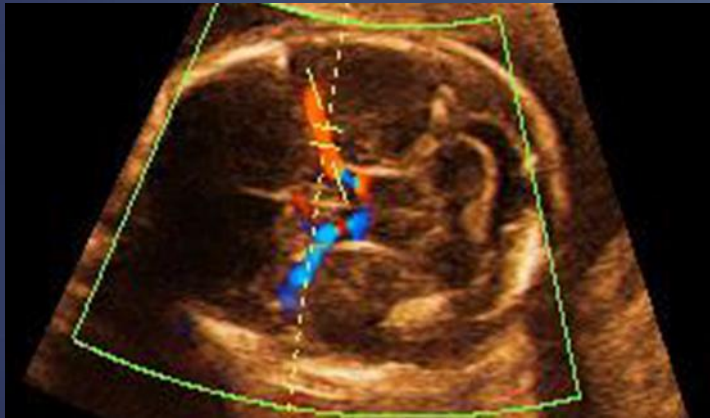
## **Definitioner:**

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

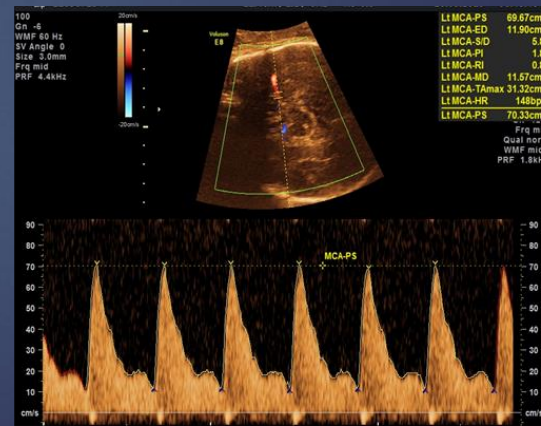
<b>Definition</b>	<b>Reference</b>	<b>Alvorlighed</b>		
		<b>Mild</b>	<b>Moderat</b>	<b>Svær</b>
Hgb afvigelse fra gennemsnit for GA (mmol/L)	Nicolaides et al (3)	<1.24	1.24 – 4.34	> 4.34
Hgb værdi udtrykt ved MoM	Mari et al (4)	0.84–0.65	0.64–0.55	≤ 0.54
Hæmatokrit	Moise et al (5)	< 30%		

# Føtal anæmi

- ▶ Erythrocytter med dårlig kvalitet
- ▶ Lav viskositet i blodet
- ▶ Kompensatorisk højt *cardiac output*
  - > Blodet løber med højere hastighed
  - > højere **peak systolic velocity (PSV)** i arteria cerebri media



Arteria cerebri media



Flow/hastighed PSV

Stue 26 / rum 0115

H 1108760

Voluson Expert OLED

Ultrasonografi OB

Voluson  
E78518-22-03-24-1

RH 4002

Tis 0.1  
Tib 0.1  
MI 0.8

24.03.2022  
10:26:31  
RM6C  
34Hz/ 9.4cm  
60°/L1  
3 Trim. /OB  
HIL 7.20 - 3.90  
Gn 0  
C7/M7  
FF3/E1  
SRI II.3/CRI.4



Side 1/1

Ingen undersag historik tilgjengelig

Ändring  
PanZoom

F2: 2 s  
3 s  
71 s  
60/2 s

### Undersøgelse

Dato 11-11-2020 Tid 13:59 Afdeling Ultralydklinikken, RH

Henvisende instans

### Ultralydskanning

Undersøger Overlæge Charlotte Ekel...  
Undersøger 2  
Ultralydsapparat Probe

transabdominal  transvaginal  3D

Oversigt

Gestationsalder 35 uger + 0 dage  
Termin efter ultralyd 16-12-2020 (Manuel)

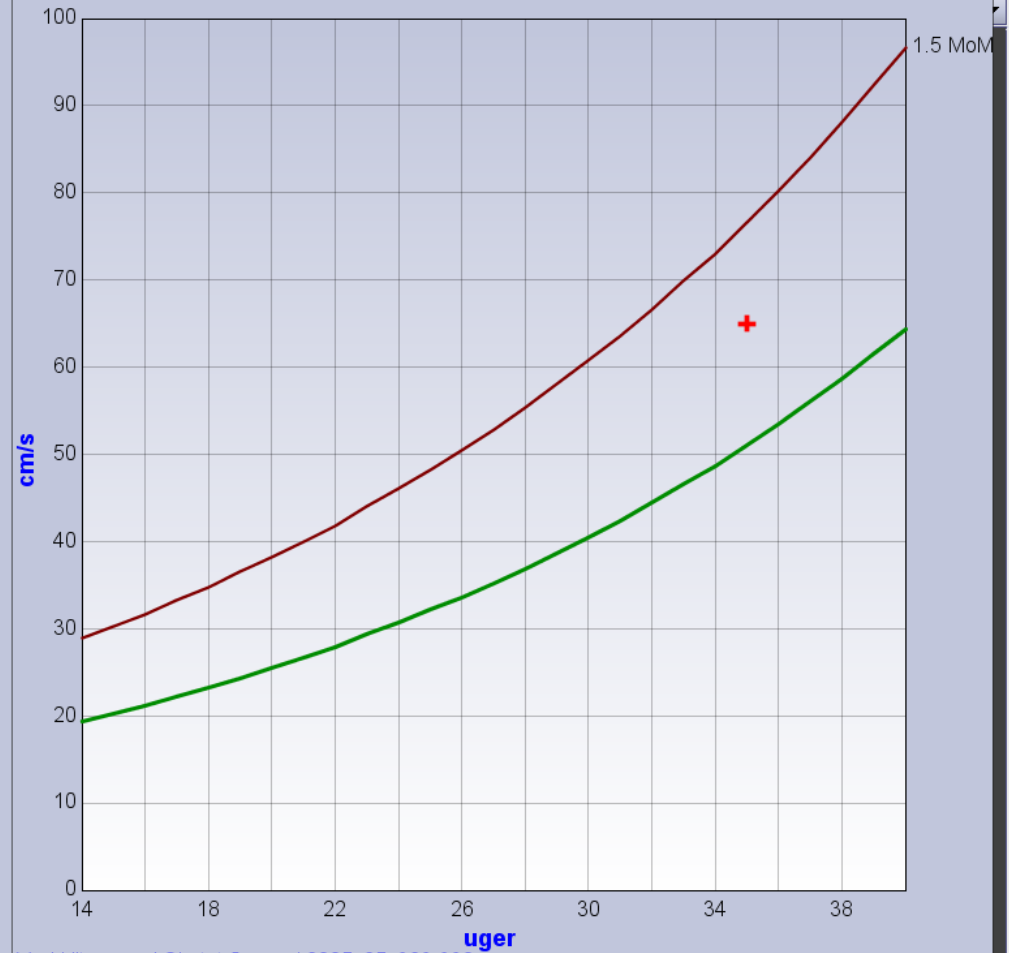
### Doppler ultralyd

Arteria uterina PI venstre PI højre  
Middel PI  
RI venstre RI højre  
Notch

Foster 1 ny Foster

Arteria umbilicalis	PI		RI	
	TAV	cm/s		
	Flow i slutdiastolen:			
Aorta thoracalis	PI		RI	
	TAV	cm/s		
	Flow i slutdiastolen:			
Arteria cerebri media	PI		RI	
	PSV	65,0 cm/s		
	TAV	cm/s		
Ductus Venosus	A-tak		TAV	cm/s
	PIV			
Isthmus aortae	PI			
Vena hepatica	PVIV		PVIV	
Vena cava inferior	PVIV		PVIV	

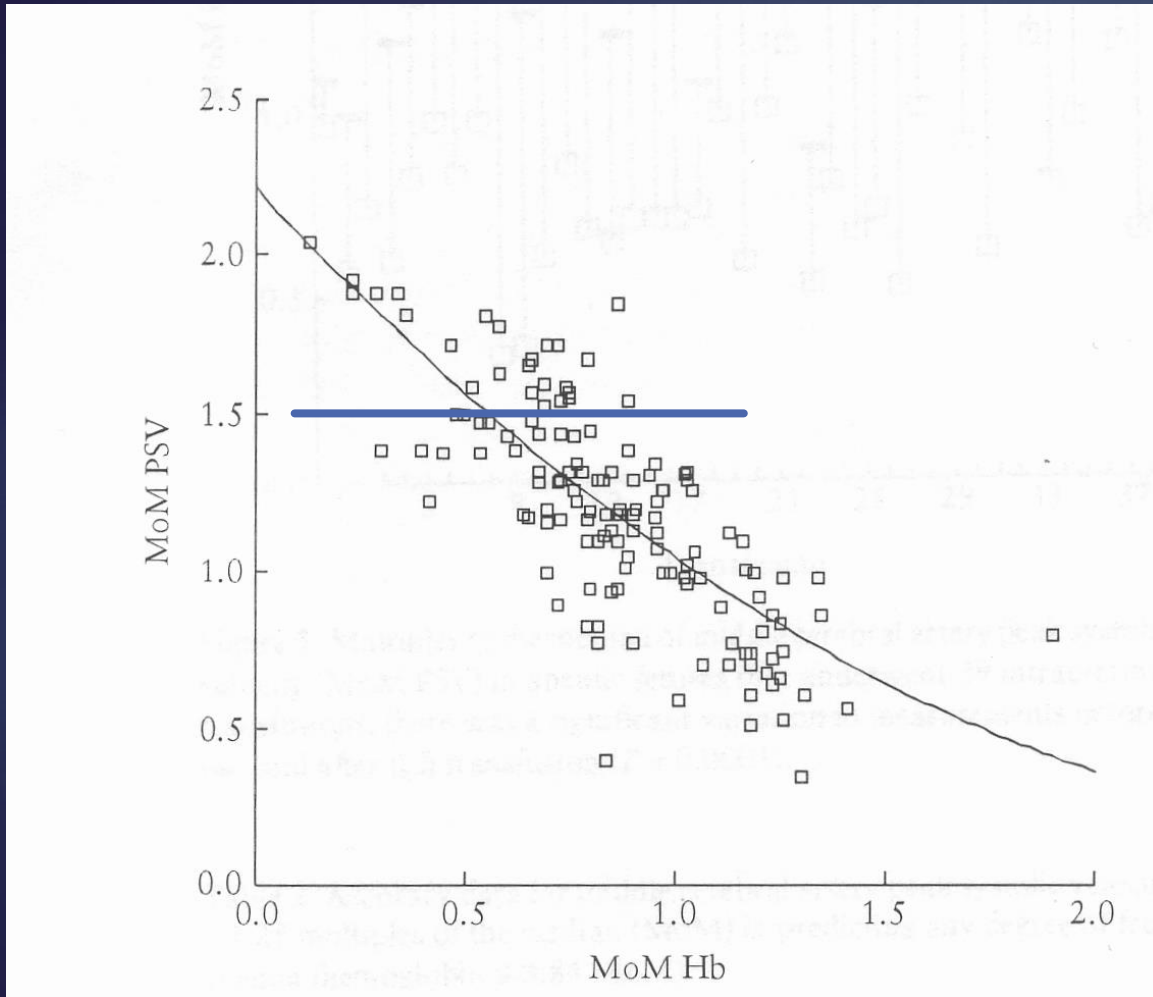
### Cerebri media Vmax.sys



Mari Ultrasound Obstet Gynecol 2005; 25: 323-330



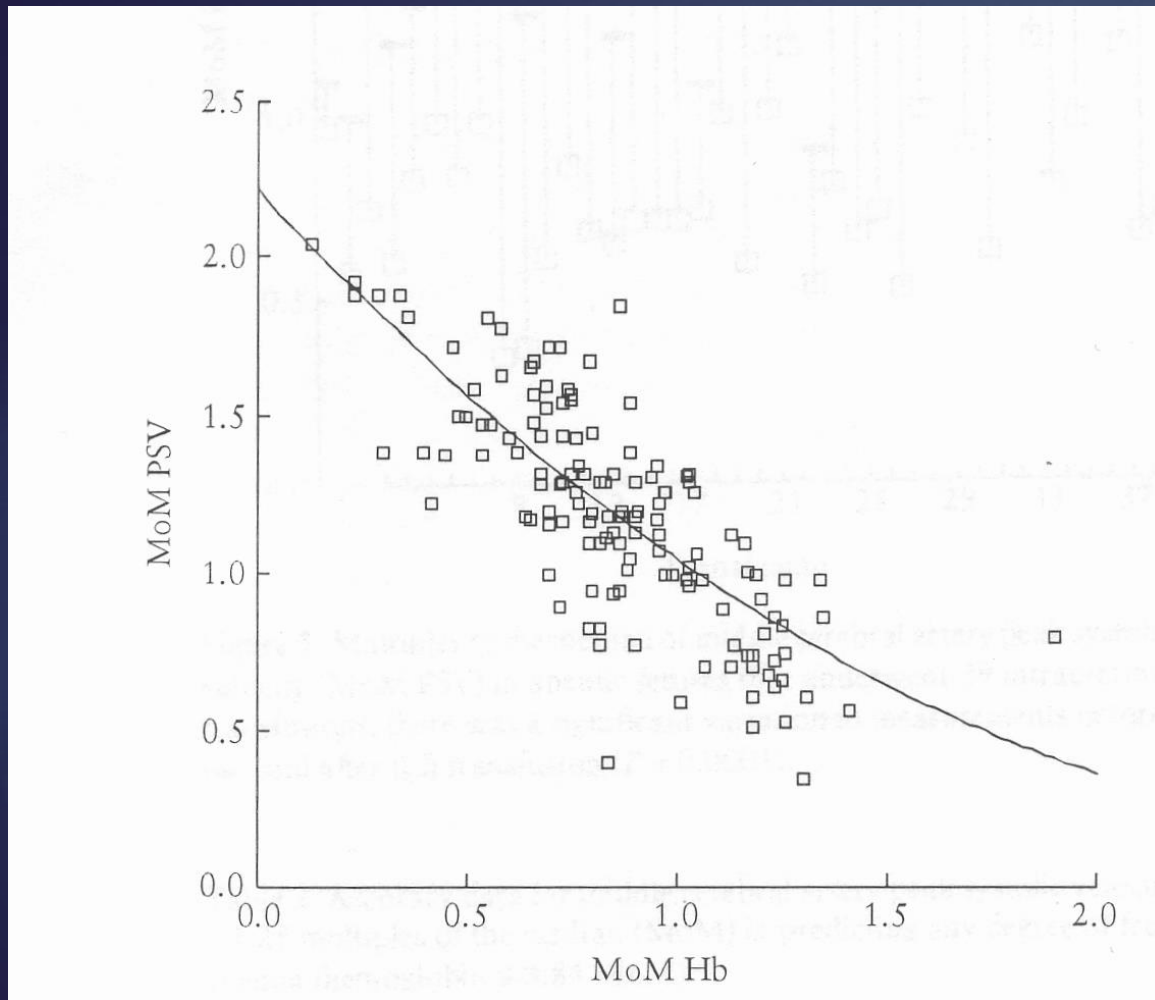
# Sammenhæng mellem Hgb og PSV



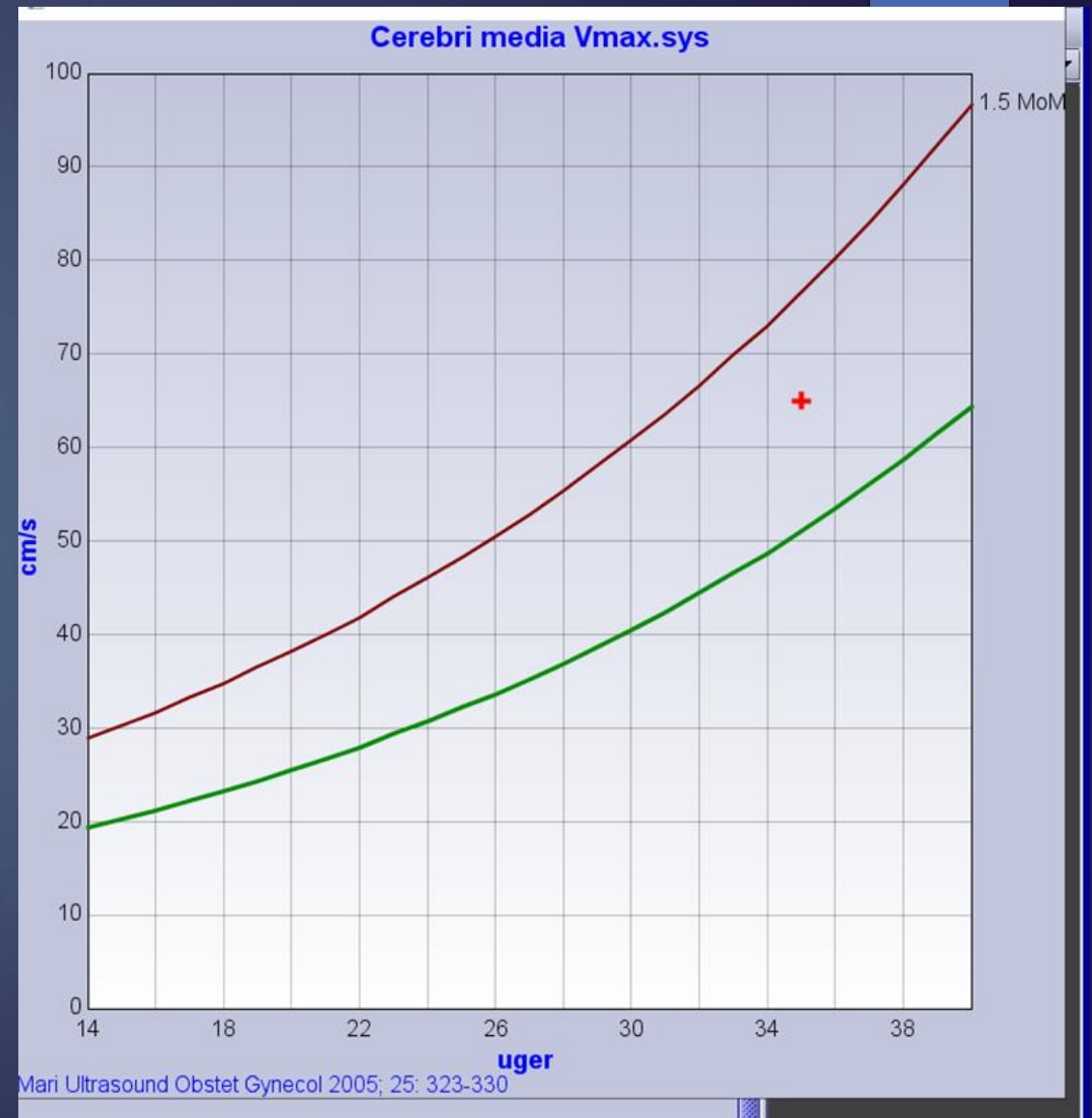
**PSV > 1,5 MoM:  
100% detektion  
af moderat og alvorlig anæmi**

**12% var falsk positive**

# Sammenhæng mellem Hgb og PSV



Delle Chiaie L et al Ultrasound Obstet Gynecol 2001;18:232-36.

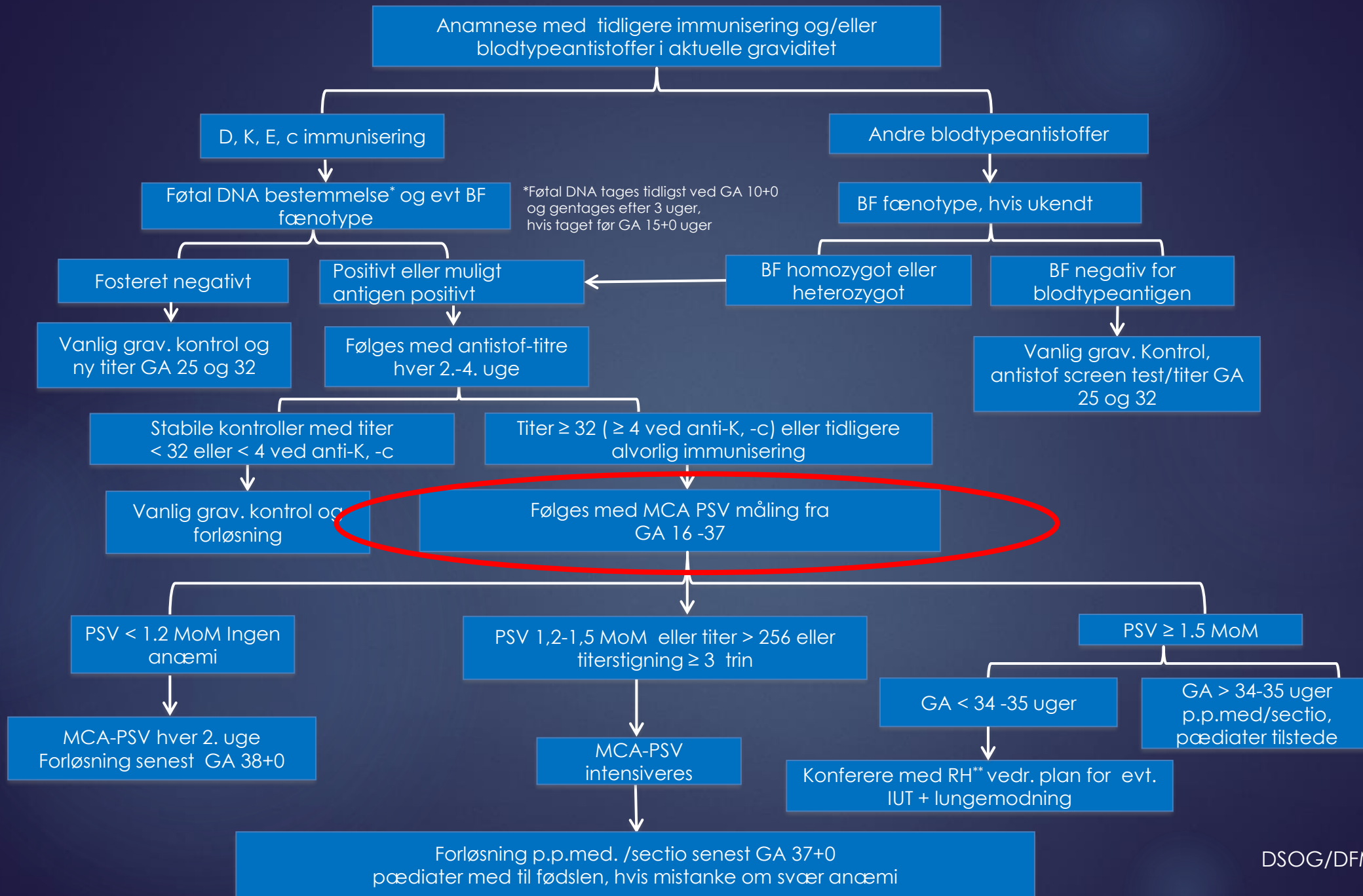


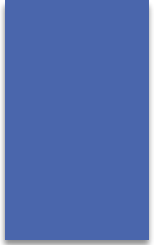
# Hydrops



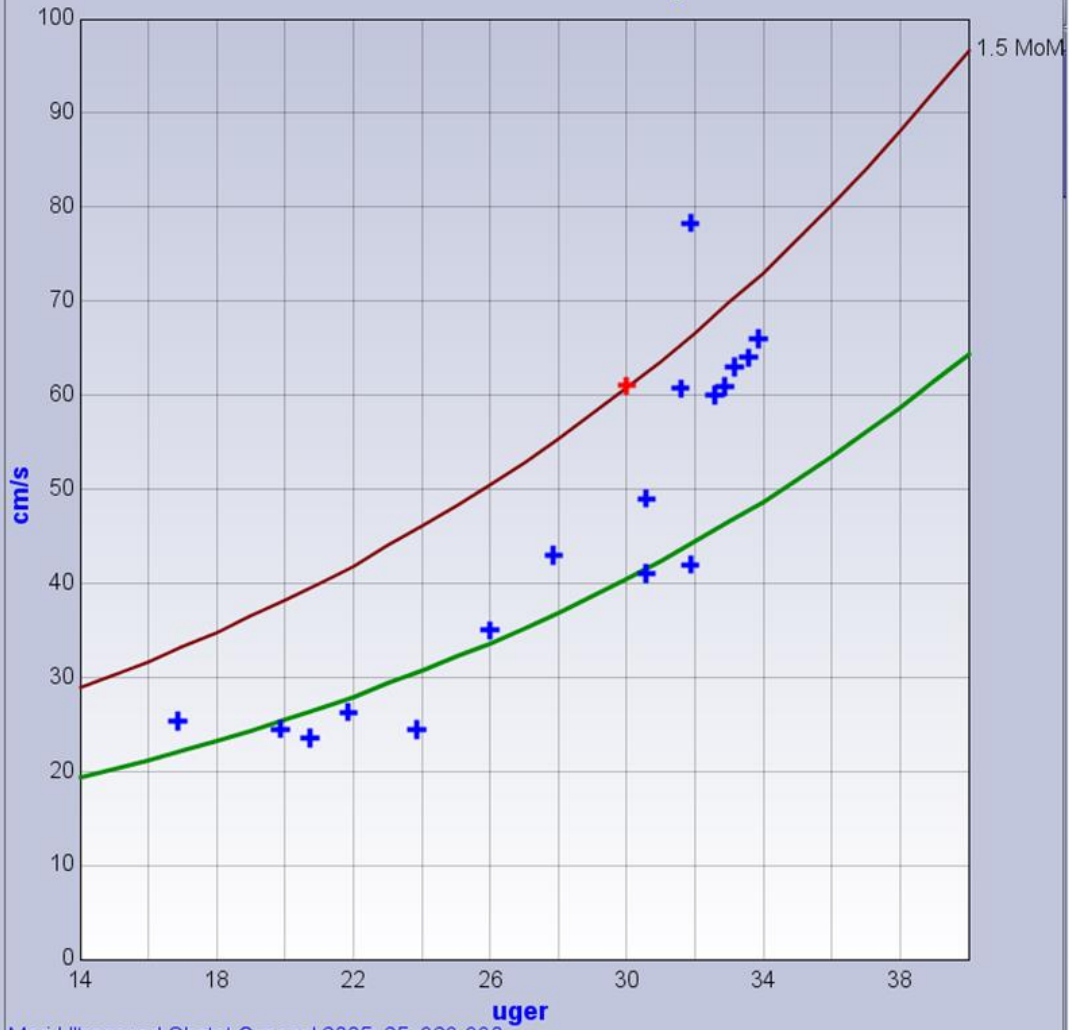
- ▶ Hydrops: ascites, perikardieexudat, pleuraexudat og/eller hudødem
- ▶ Hydrops udvikler sig vanligvis ikke før hgb værdi er  $< 3,1$  mmol/L







Cerebri media Vmax.sys



Mari Ultrasound Obstet Gynecol 2005; 25: 323-330

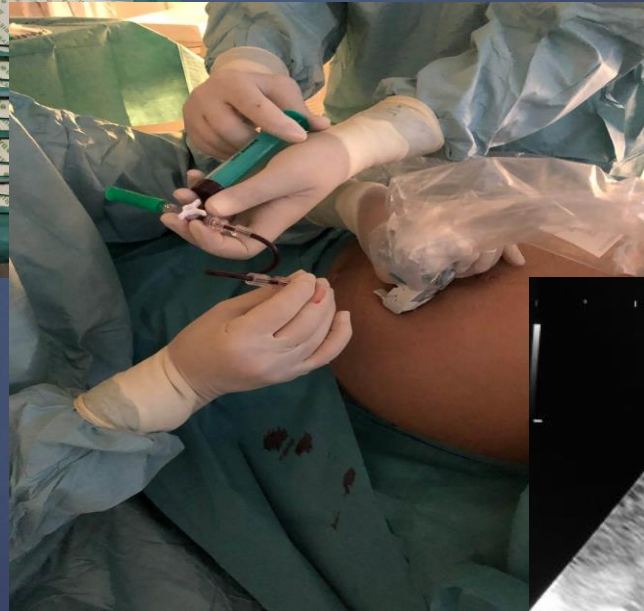


Case

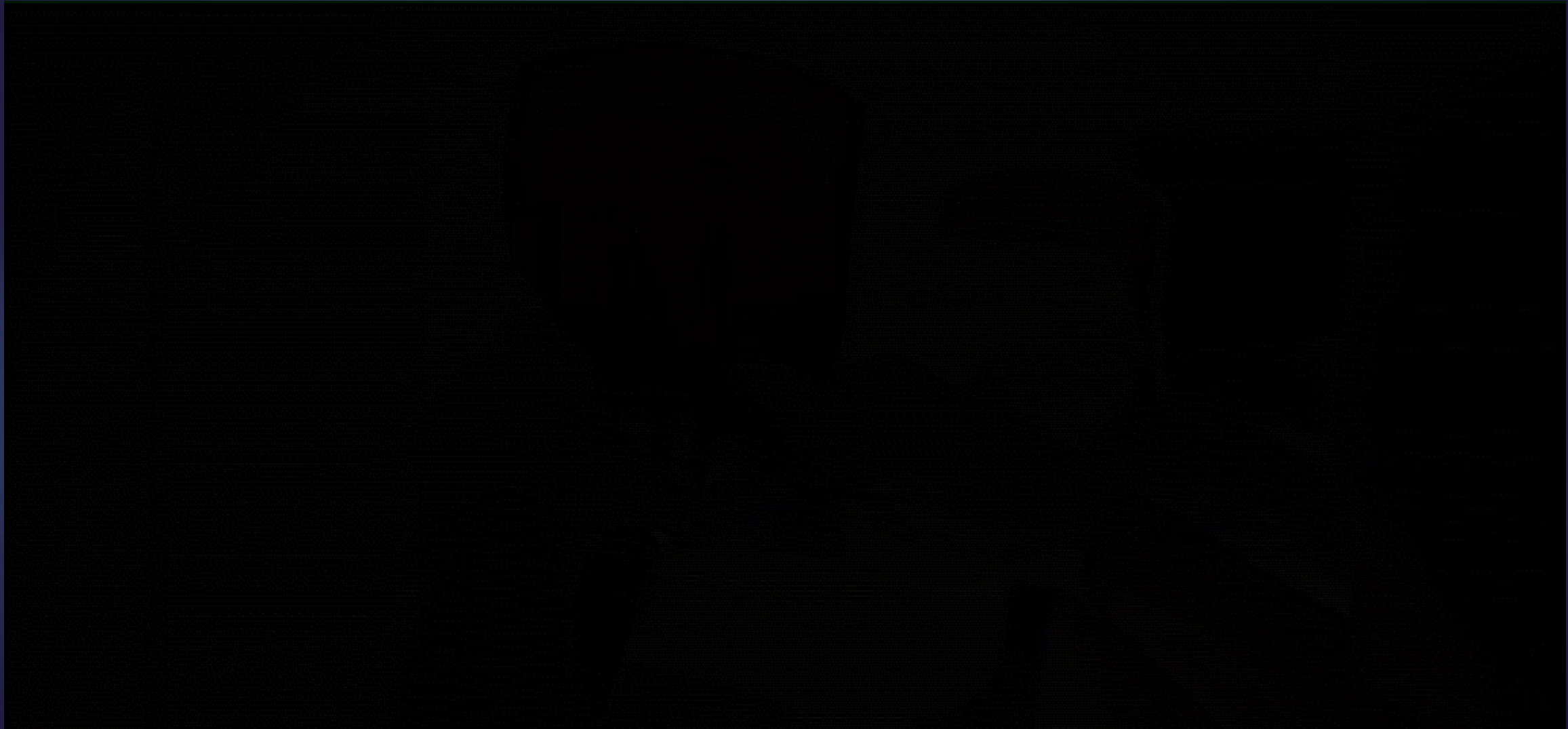
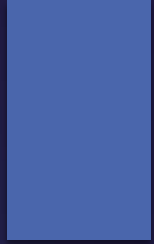
# Behandling af føtal anæmi

Behandlingsmulighederne er afhængigt af GA enten intrauterin tranfusion (IUT) eller forløsning. Efter GA 34+0 anbefales sædvanligvis forløsning	<b>C</b>
Pt. skal forud for IUT informeres om komplikationer i form af føtal bradykardi, blødning, akut forløsning, vandafgang og chorionamnionitis	<b>B</b>
Lungemodnende steroid behandling anbefales forud for IUT før GA 34+0 Timingen konfereres med føtalmediciner på Rigshospitalet	<b>C</b>
Behandling med IUT er i Danmark centraliseret på Rigshospitalet	<b>(✓)</b>

# IUT procedure

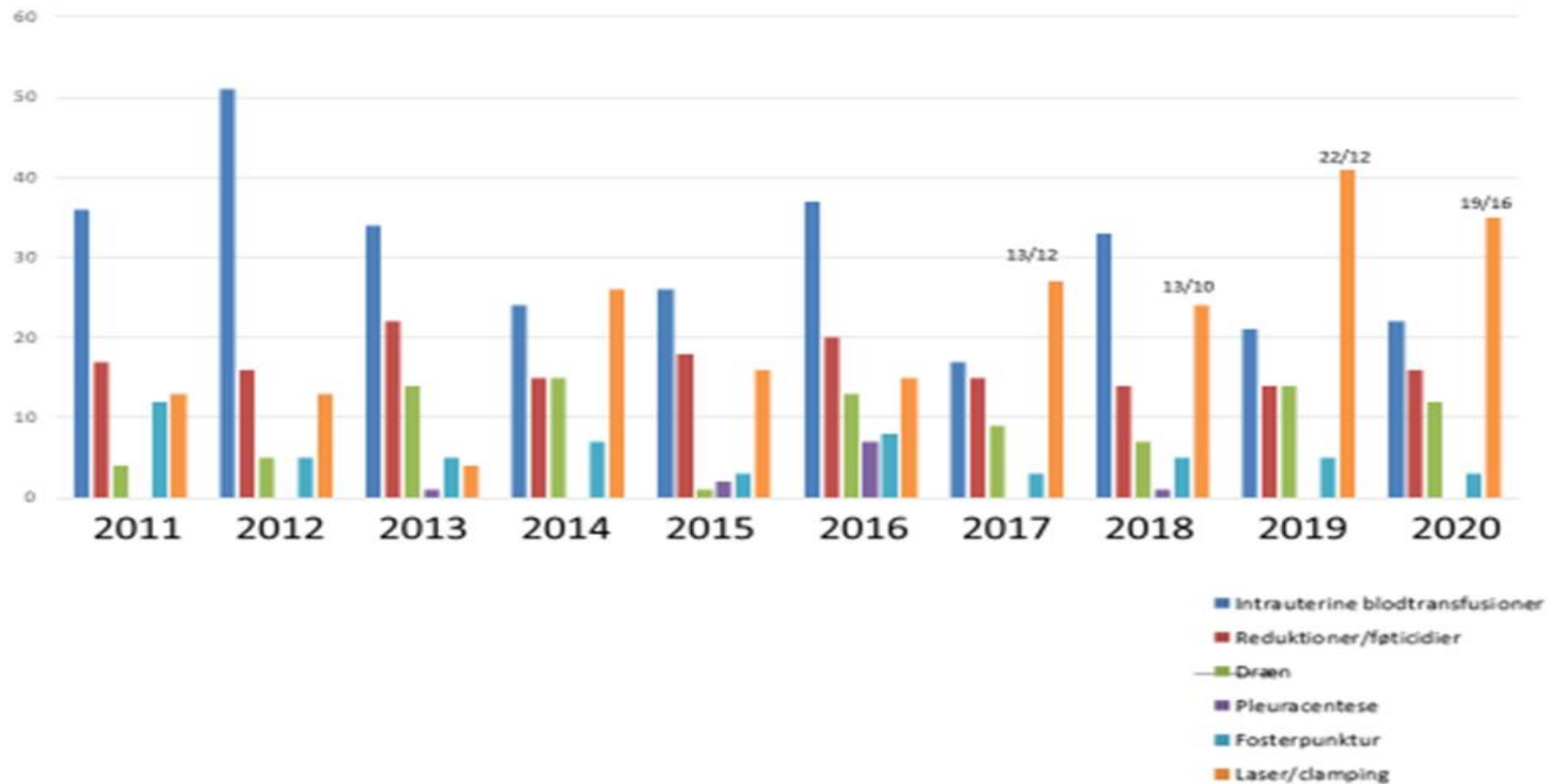


# Transfusion Rigshospitalet



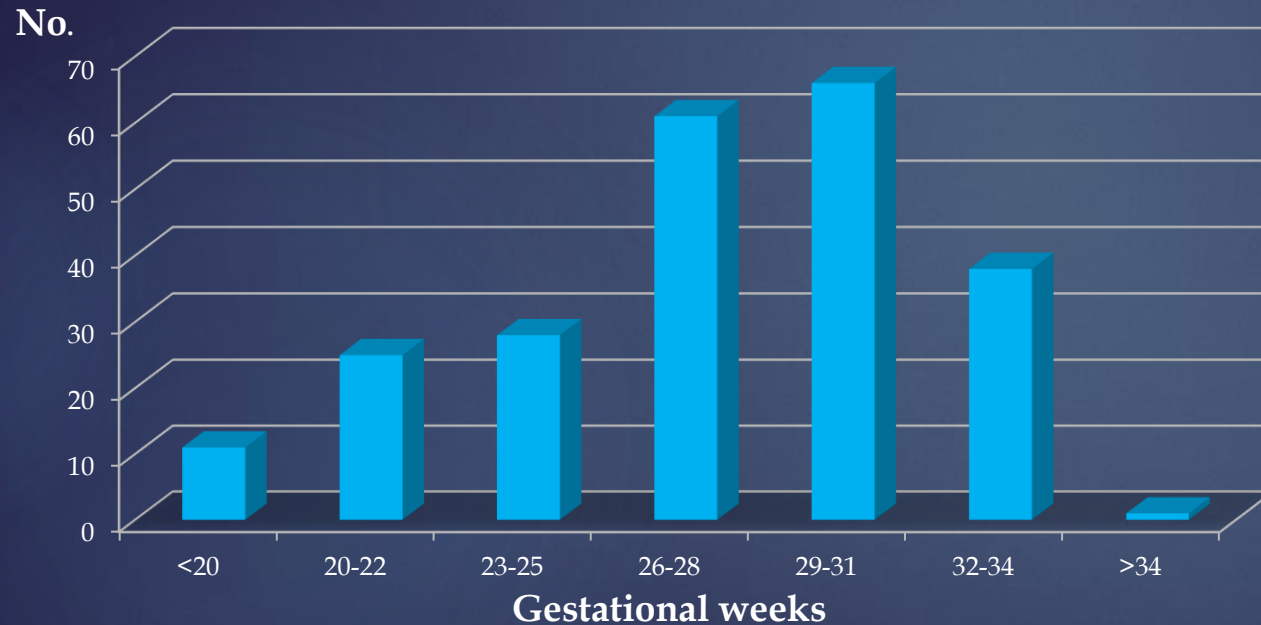


# Invasiv aktivitet RH 2010 - 2020



# Ældre data

## 247 transfusioner



• Rh-immunisation	141
• Kell-immunisation	36
• Other iso-immunisation	4
• Parvovirus	26
• TTTS	2
• Non-immun hydrops	26
• Hemoglobinopathier	4
• Other indications	8

Gennemsnit 2 transfusioner per patient range (1-6)

## Komplikationer

- ▶ Akutte (kan føre til akut forløsning/død):  
ca. 1-3.5%
- ▶ Blødning
- ▶ Bradycardi - arteriel spasme
- ▶ Luftemboli – ekstrem sjælden
- ▶ Trombedannelse
  
- ▶ Sene:
- ▶ Infektion (0.3-1%)
- ▶ Vandafgang (0.4-1,4%)
- ▶ Nytilkomne antistoffer pga føtomaternel blødning (19-26%)

**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%

Procedurerelateret risiko for fostertab 0,9-4,8%

# Long term follow-up

▶ LOTUS study, AJOG 2012

TABLE 2

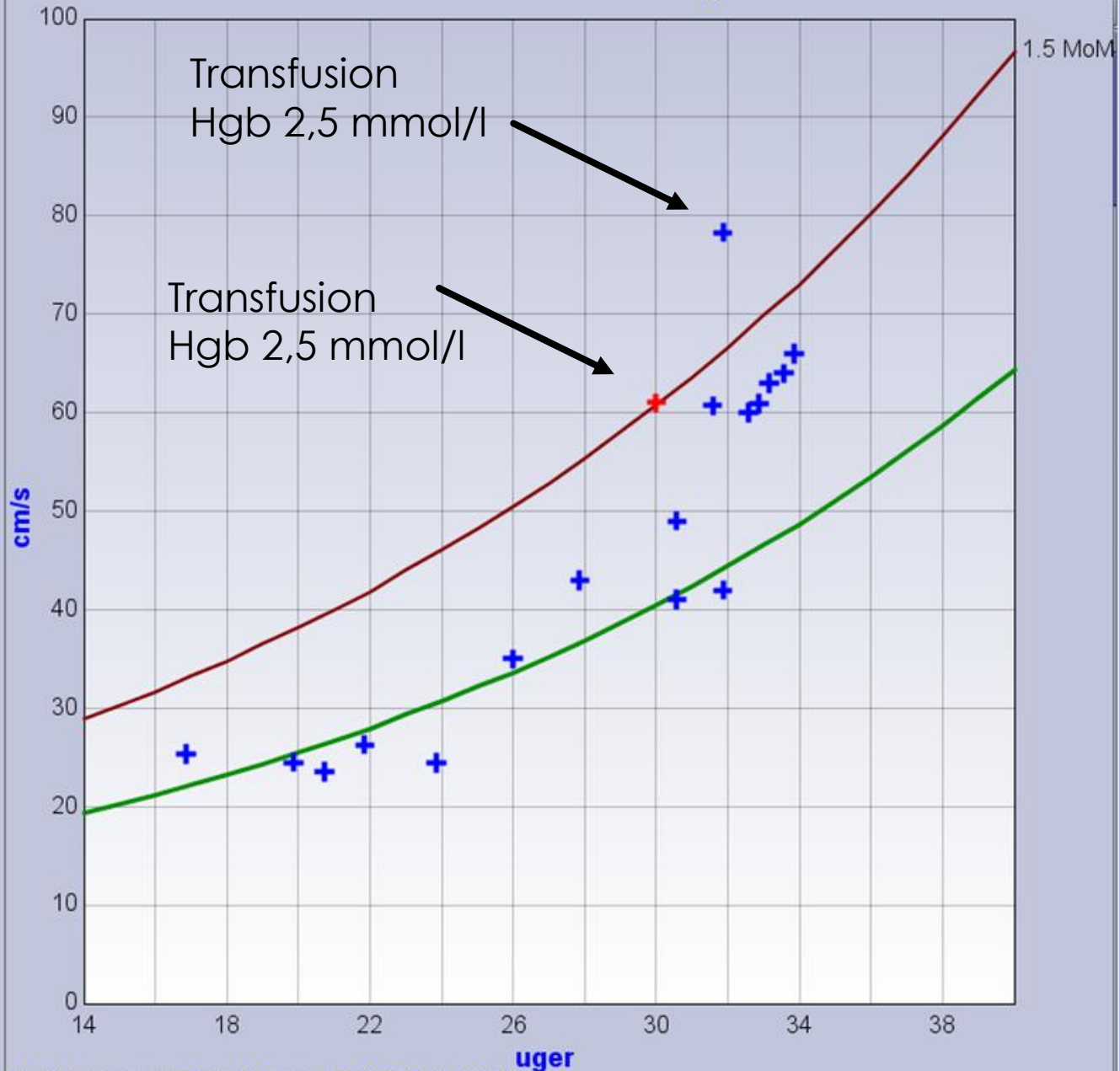
## Long-term neurodevelopmental outcome in 291 long-term survivors after intrauterine transfusions

Variable	
Age at follow-up, y <sup>a</sup>	8.2 (2-17)
Isolated severe development delay, n (%)	5 (1.7)
Isolated cerebral palsy, n (%)	2 (0.7)
Isolated bilateral deafness, n (%)	3 (1.0)
Cerebral palsy and severe developmental delay, n (%)	4 (1.4)
Neurodevelopmental impairment, <sup>a</sup> n (%)	14 (4.8)

<sup>a</sup> Neurodevelopmental impairment is defined as at least one of the following: cerebral palsy, severe development delay (< -2 SD), bilateral deafness, or blindness.

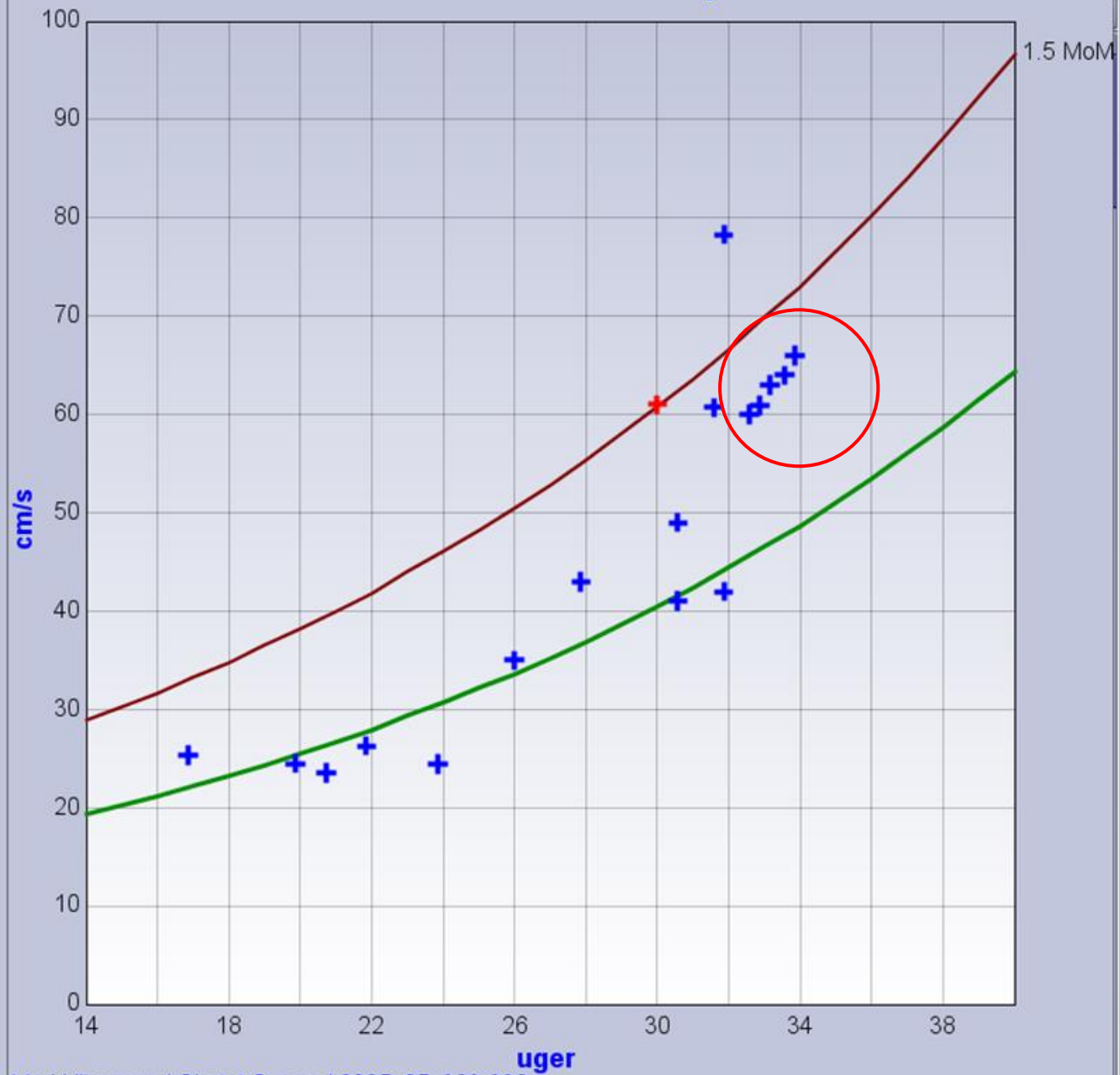
Lindenburg. Long-term outcome fetal transfusions. Am J Obstet Gynecol 2012.

### Cerebri media Vmax.sys



Case

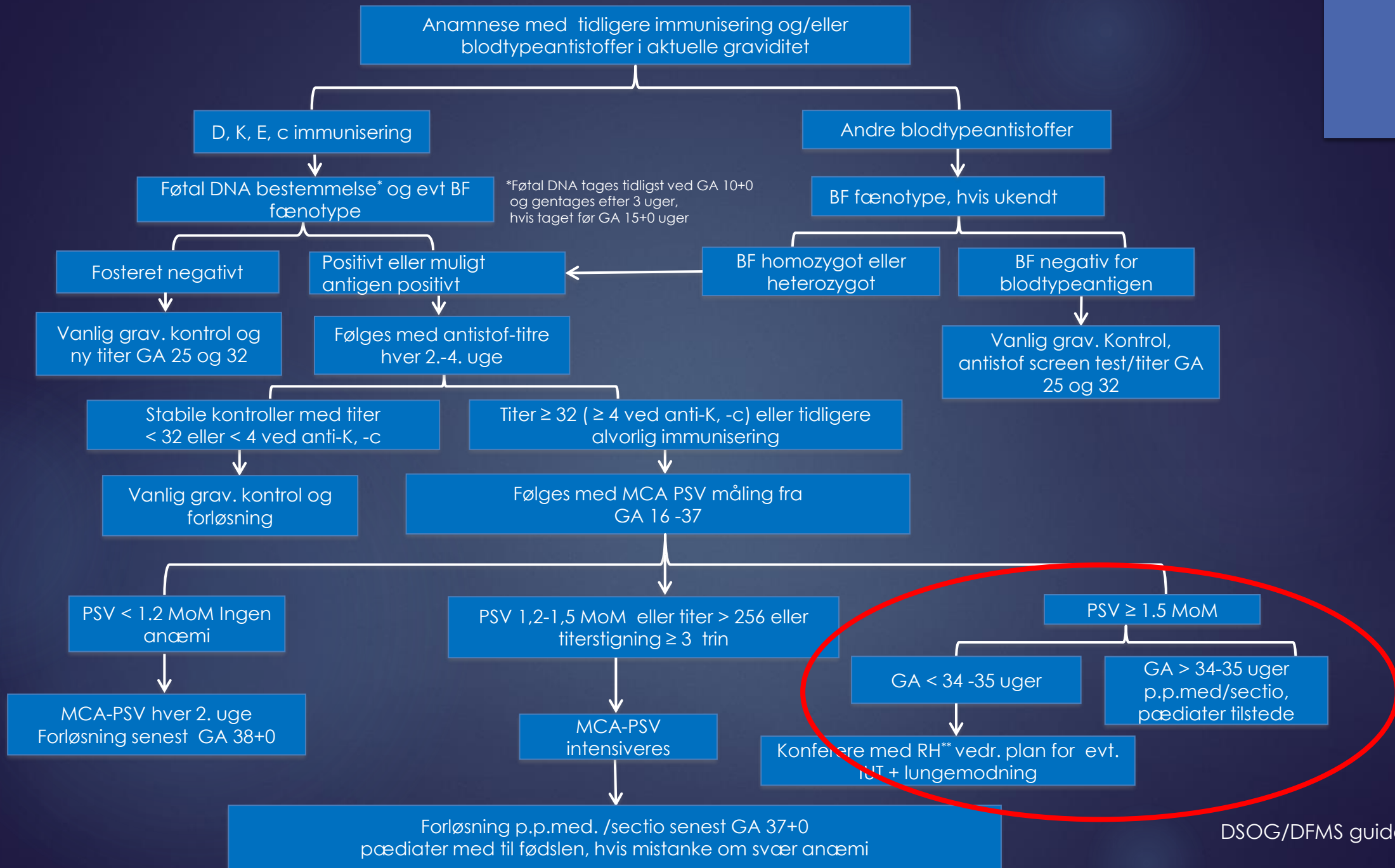
### Cerebri media Vmax.sys



Mari Ultrasound Obstet Gynecol 2005; 25: 323-330



Case



# Perinatal håndtering

---

Sectio ved mistanke om svær anæmi eller hydrops

---

Vaginal forløsning med CTG overvågning

---

Neonatolog tilstede ved svær anæmi eller tidligere intrauterin transfusion

---

Evt blod til barnet

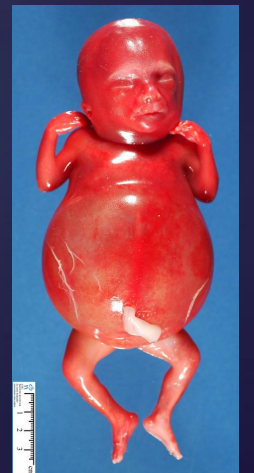
---

Der tages hgb, direkte antiglobulin test (DAT), blodtypebestemmelse, inkl. fænotypebestemmelse for det involverede blodtypeantigen og bilirubin på navlesnor umiddelbart efter fødslen



# Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn (HDFN)

- Optimeret profylakse  
(antenatal anti-D, bestemmelse af fosterets genotype)
- Optimeret monitorering og centralisering  
(Ultralyd, PSV målinger)
- Mulighed for sikker intrauterin behandling  
(transfusioner)





## UGESKRIFT FOR LÆGER

---

### Kasuistik

Ugeskr Læger 2021;183:V02210124

# Svær føtal anæmi på grund af uerkendt alloimmunisering hos RhD-positiv gravid kvinde

Rikke Krabek<sup>1</sup>, Thomas Bergholt<sup>1</sup>, Marianne Johansen<sup>1</sup>, Lone Nikoline Nørgaard<sup>1</sup>, Christian Heiring<sup>2</sup>, Morten Hanefeld Dzigiel<sup>3, 4</sup> & Charlotte Kvist Ekelund<sup>1</sup>



Case



P0, GA 38+6    Mindre liv  
RhD positiv:

---

Patologisk CTG, obs anæmi

---

Slapt blegt barn, apgar 2/1, 3/5

---

Ph 6,97, hgb 3,4 mmol/L

---

Anti-c titer 1, Anti-E titer 1024

---

Intensiv behandling, intrakraniell blødning, mors

---



Case

# CTG



# Screening og profylakse

Maternel blodtype og antistof screentest  
Egen læge



RhD neg:  
Føtal genotype  
Antistof screentest



Anti-D ved jdm  
RhD negativ og  
RhD positivt foster



Anti-D ved risiko for immunisering  
(blødning, traumer, vending etc)

Uge 10

Uge 25

Uge 29

**Rhesonativ®**



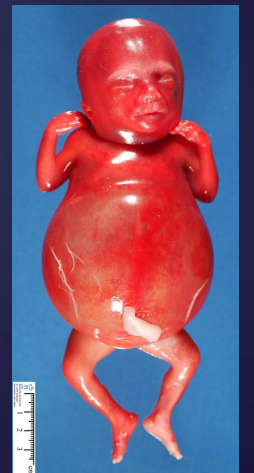
Anti-D efter fødslen  
hvis RhD positivt foster

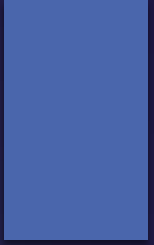
Humant deriveret

Blod fra Rhesus-immuniserede voksne

# Hemolyti Disease of the Fetus and Newborn (HDFN)

- Optimeret profylakse  
(antenatal anti-D, bestemmelse af fosterets genotype)
- Optimeret monitorering og centralisering  
(Ultralyd, PSV målinger)
- Mulighed for sikker intrauterin behandling  
(transfusioner)





TAK for jeres opmærksomhed  
Spørgsmål?

# FØTAL ANÆMI OG GRAVIDE MED IMMUNISERING



CHARLOTTE EKELUND  
OVERLÆGE. PHD  
CENTER FOR FØTALMEDICIN OG GRAVIDE  
RIGSHOSPITALET