

UiT

THE ARCTIC
UNIVERSITY
OF NORWAY

Rutinemessig RhD-testing i svangerskap - nye norske retningslinjer

Heidi Tiller

Overlege Kvinneklinikken, UNN/

Førsteamanuensis, UiT Norges Arktiske Universitet

April 2017



Erytrocytt alloimmunisering

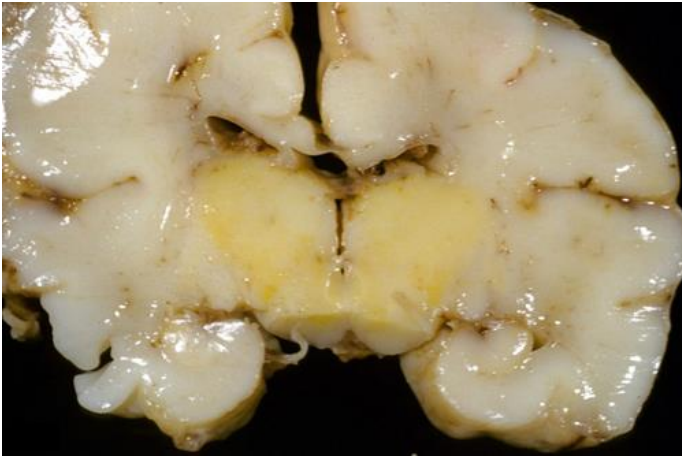
- 15% RhD negativ
 - *60 % av RhD negative kvinner bærer et RhD positivt foster*
 - *9000 kvinner/ år i Norge*
- Risiko alloimmunisering når mor er RhD negativ:
 - 7% ilt første 6 måneder etter fødsel
 - 15% ilt neste svangerskap
- Risiko alloimmunisering avhenger av mengden/ volum erytrocytter som passerer placenta fra foster til mor (fötomaternell blødning)

HDFN – Hemolytisk sykdom hos foster og nyfødt

Klinikk	Patofysiologi
<p>Anemi</p> <p>Blekhet</p> <p>Hydrops fetalis: Forstørret hjerte og hjertsvikt, pleuravæske, perikardvæske, ascites, subkutant ødema, hydrothorax</p>	<p>Føtale røde blodceller destrueres i lever/ milt</p> <ol style="list-style-type: none">1) Ekstramedullær hemopoiesis i lever kan føre til redusert albuminproduksjon, som igjen fører til lavere plasma onkotisk trykk2) Hjertesvikt pga uttalt anemi
<p>Gulsott</p> <p>Kernicterus</p> <p>Bilirubin encephalopati</p>	<p>Økt bilirubin pga hemolyse</p> <p>Bilirubin kan krysse blod-hjerne barrieren og binde lipider i hjernen og føre til alvorlig hjerneskade. Bilirubin er nervetoksisk</p> <p>Obduksjon: Gul pigmentering i basalganglier, thalamus, cerebellum, ryggmarg m.m.</p>

HDFN - endestadier

Kernicterus

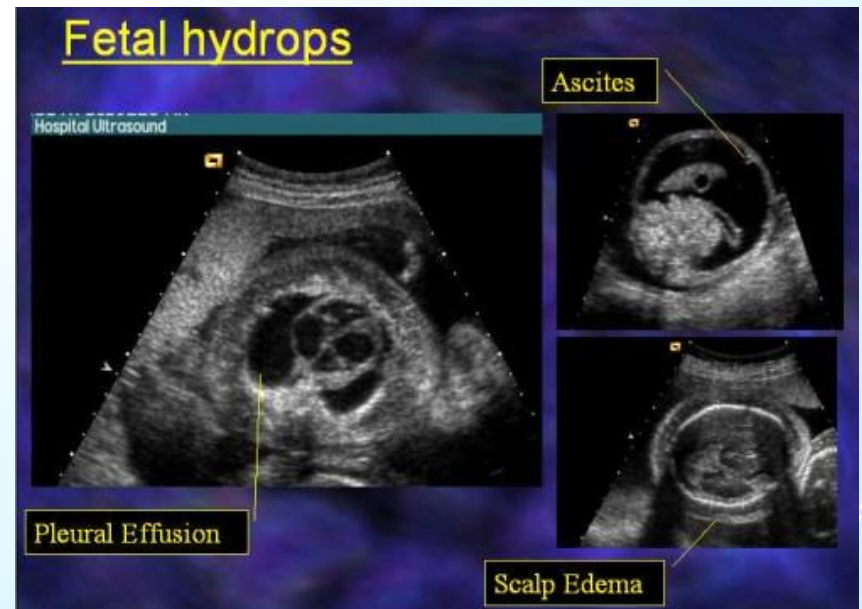
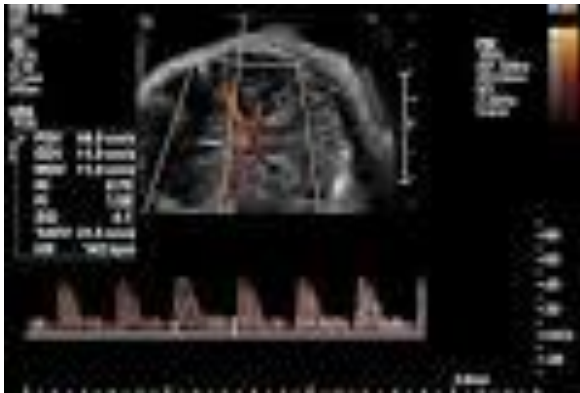


Hydrops fœtalis



Diagnostikk

- Alloimmunisering: Påvisning av anti-D antistoff i svangerskap
- Føtal anemi: Ultralyd
 - Doppler (maximal hastighet i arteria cerebri media) correlerer med grad av føtal anemi. Forandringer ses før utvikling av føtal hydrops
 - Hydrops/ hjertesvikt

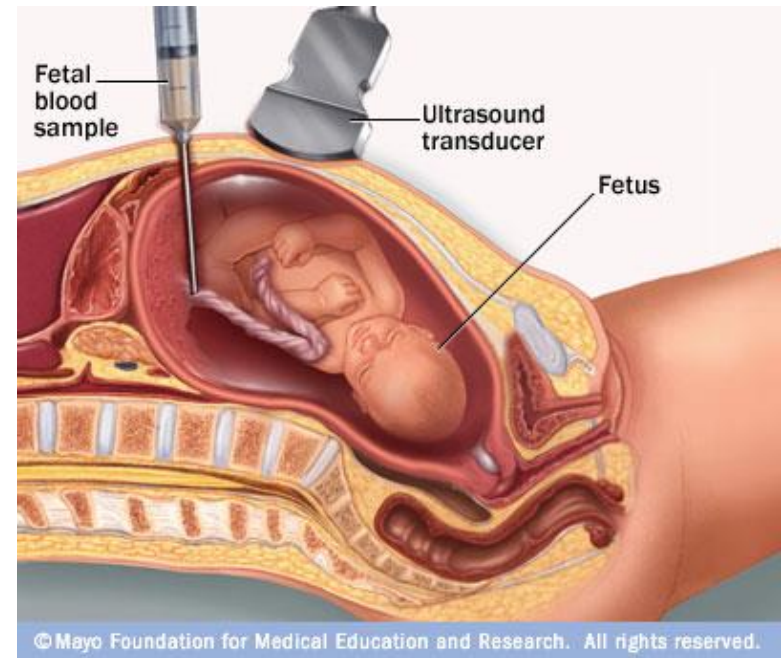


Håndtering alvorlig RhD alloimmunisering i svangerskap

Intrauterin føtal transfusjon av erythrocytter

- Ved føtal anemi
- Ultralyd-veiledet transfusjon via vena umbilicalis nær navlesnorsfestet mot placenta
- 4 svangerskap/ år i Norge
- Transfusjon hver 2-3 uke frem til 35 uker, deretter forløsning
- Høy risiko – 1-15% føtal mortalitet

Føtal blodprøvetaking (cordocentesis)



HDFN – behandling etter fødsel, prognose og differensialdiagnoser

Behandling

UV lys

Utskiftningstransfusjon

Prognose >90% med behandling

50% mild sykdom

25% moderat sykdom

25% alvorlig sykdom med hydrops



Forebygging

- 1960-tallet: Anti-D profylakse utviklet
- Profylaktisk anti-D IgG gitt innen 72 timer etter fødsel eller annen immuniserende event forebygger RhD alloimmunisering
- Anti-D IgG er et humant produkt fra immuniserte individer
- 1500 IU (300 μ g) i.m. dekker 30ml føtomaternal blødning

Anti-D profylakse

- Uten profylakse med anti-D, har en RhD-negativ kvinne som føder et RhD-positivt barn 7,2 % risiko for å utvikle anti-D i løpet av de første seks måneder etter fødselen, og 15 % risiko i seinere svangerskap
- Med postpartum anti-D profylakse er risikoen redusert til henholdsvis 0,2 og 1,6 %
- Antenatal anti-D profylakse i tillegg til postpartum profylakse reduserer forekomst av alloimmunisering med ytterligere 90 %

Effekt av profylakse

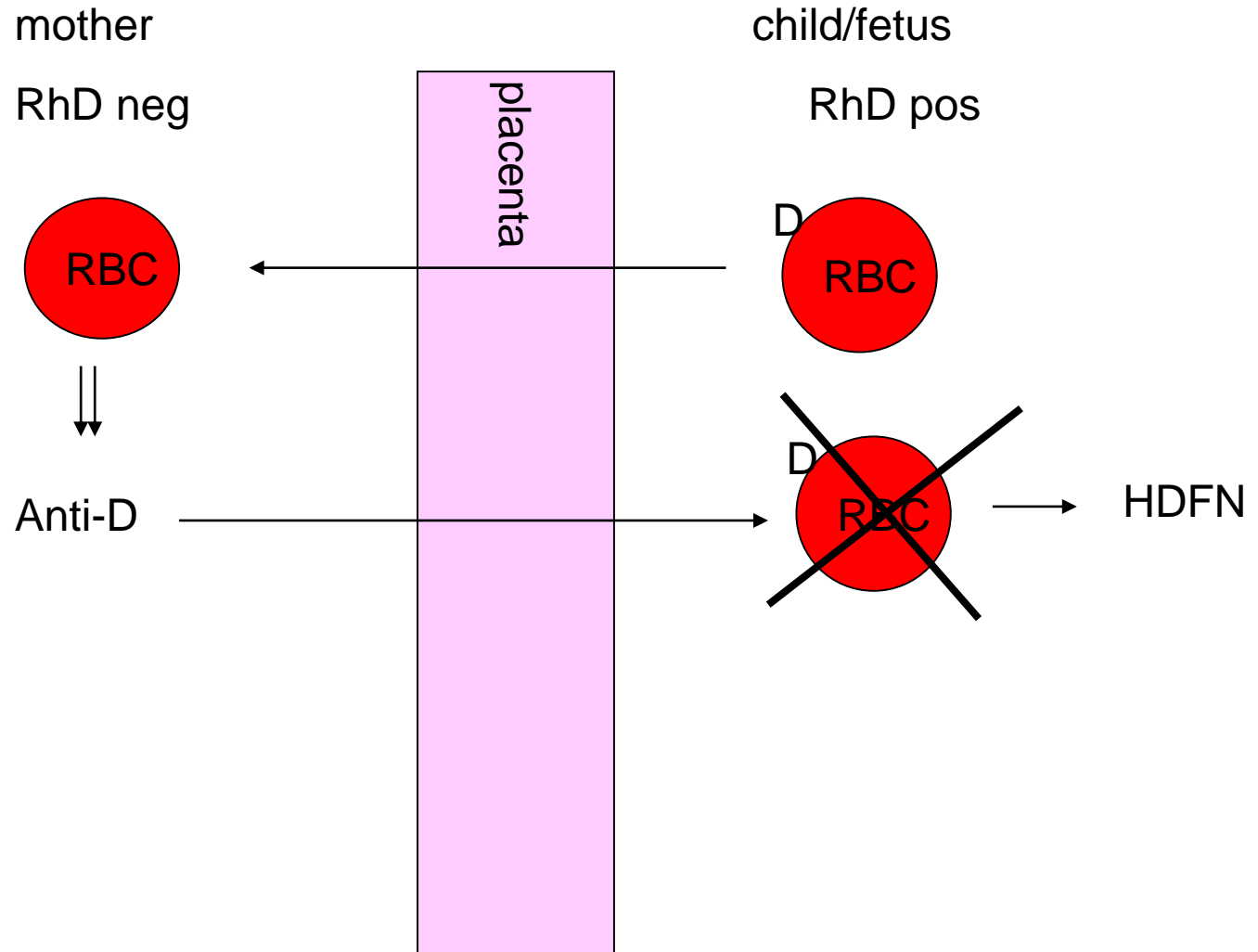
Risk of alloimmunisation without prophylaxis	15%
Risk of alloimmunisation with postpartum prophylaxis	0.8-1.5%
Risk of alloimmunisation with antenatal and postpartum prophylaxis	0.1-0.2%
Prevalence of clinical disease	
without prophylaxis	1/100
with prophylaxis postpartum	1/2500
with prophylaxis antepartum and postpartum	1/5000

Immuniserings eventer (andre enn fødsel)

- når skal anti-D gis?

- Spontan abort: Ved kirurgisk behandling tilbys minst 250 IE anti-D, ellers ikke. Over 12 uker anbefales minst 250 IE anti-D profylakse rutinemessig (Veileder i generell gynekologi, Norsk Gynekologisk Forening 2015)
- Provosert abort: >9 uker og ved alle kirurgiske aborter. Kan også vurderes ved medikamentelle aborter < 9 uker (Veileder i generell gynekologi, Norsk Gynekologisk Forening 2015)
- Ekstrauterin graviditet (kirurgisk behandlet eller >8 uker)
- Amniocentese eller morkakeprøve
- Blødning i svangerskap: (økende immuniseringsrisiko med økende gestasjonsalder)
- Placenta løsning
 - Traume, ytre vending av sete...
- Dersom en større føtomaternel blødning mistenkes, kan dette vurderes med flowcytometri. Ved påvist føtomaternel blødning >30ml må økt dose anti-D gis
- Ved gjentatte blødninger i graviditet må det vurderes å gjenta anti-D profylakse minst hver 6. uke

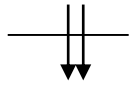
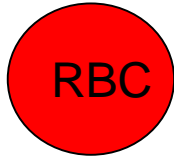
HDFN - profylakse



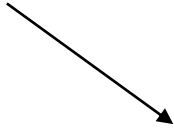
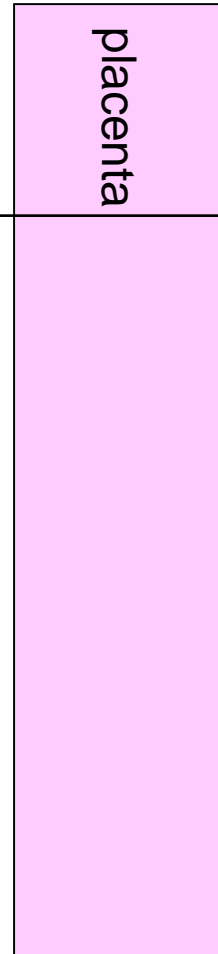
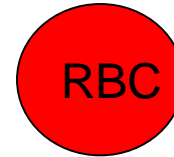
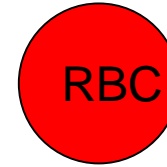
HDFN - profylakse

Anti-D
IgG

mother
RhD neg



child/fetus
RhD pos



Føtal genotyping fra celle-fritt føtalt DNA i maternelt plasma

Non-Invasive Prenatal Testing (NIPT)

Tester fosterets RhD type ved å isolere føtalt DNA fra mors blod

Anbefalt å gjøre føtal genotyping hos alle RhD negative kvinner ved 24 uker etterfulgt av anti-D profylakse ved 28 uker dersom foster er RhD positivt og mor ikke allerede immunisert

Hvorfor?

- 1) Målrettet antenatal profylakse
- 2) Unngå unødvendig oppfølging

Nye retningslinjer

Uke 12: Det tas blodprøve av alle gravide til ABO og RhD-typing og antistofscreening (som før)

Uke 24:

- Ny blodprøve som tester BÅDE for antistoff-utvikling og føtal RhD-typing
- Det skal sendes 2 EDTA-rør (6ml), hvorav det ene glasset er til antistofscreening og det andre til føtal RHD typing av foster-DNA

Uke 28: Gi antenatal anti-D profylakse til RhD negative gravide med RhD positivt foster. Gjøres i primærhelsetjenesten.

Det vil si:

- For RhD negative gravide utgår dermed tidligere rutine med kontrollprøver i svangerskapsuke 32 og 36
- Det ikke er nødvendig å gjenta blodprøver for utvikling av anti-D antistoffer etter at antenatal profylakse er gitt
- Hvis antenatal RhD typing viser at barnet er RhD negativt er det ikke nødvendig med verken profylakse eller ytterligere oppfølging i svangerskapet – selv om mor har anti-D antistoffer

Men hva hvis...?

...føtal RhD genotyping ikke blir gjort i uke 24?

- Det anbefales å ta testen snarest mulig etter dette helt frem til svangerskapsuke 31+6. Etter 32+0 uker foreslåes det å gi anti-D profylakse til alle RhD negative kvinner uten å teste føtal RhD typing først

...antenatal profylakse ikke blir gitt i uke 28?

- Vi anbefaler at profylakse gis helt frem til fødsel hvis ikke gitt tidligere.

...antenatal profylakse ikke ble gitt før rett før fødsel?

- Selv om antenatal profylakse gis sent i graviditeten anbefales det fortsatt å gi post partum profylakse i tillegg. Vi foreslår i slike tilfeller at man tar en blodprøve fra mor for å utelukke RhD immunisering før det gis en slik sen profylakse

...anti-D antistoffer påvises allerede i uke 12?

- Foreslår å gjøre føtal RhD genotyping tidligere – fra 18 uker (kun Ullevål)

Prøvetaking og forsendelse antenatal RhD genotyping

Prøvetaking

Obs må være 6ml prøverør, alternativt ta 2 rør med 4ml EDTA-blod + 1 rør til antistoffundersøkelse

Prøverør til føtal RhD typing må være uåpnet for å forhindre DNA-forurensing

Viktig å angi termin på rekvisisjon for å kunne vurdere resultater

Forsendelse av prøver

Alle svangerskapsprøver skal fortsatt sendes til blodbanken i Tromsø.

Det er viktig at prøven til føtal *RHD*-typing sendes samme dag som den er tatt og ikke utsettes for frost. Dersom svangerskapsanalyser ikke rekvireres elektronisk, må det benyttes ny versjon av papirrekvisisjon gjeldende fra 1.

september 2016. Oppdatert papirrekvisisjon finnes som pdf.-fil på

<https://unn.no/fag-og-forskning/laboratorietjenester>, velg «*Rekvisisjon til immunologi og transfusjonsmedisin*».

I en tid fremover vil den genomiske *RHD* typingen av foster-DNA utføres ved Oslo Universitetssykehus, Ullevål, men det planlegges oppstart av analysen ved Universitetssykehuset Nord-Norge, Tromsø. Blodbanken i Tromsø vil administrere forsendelse av prøver til Ullevål.

Bestilling av profylakse

UNN ved Diagnostisk klinikk har gjort avtale med Sykehusapoteket om at apoteket skal ha lageret hos seg.

Fastlegene bestiller profylakse på vanlig elektronisk resept og må i tillegg sende en e-post til Sykehusapoteket på følgende adresse Apotek-varer-SHE-Tromso@sykehusapotek-nord.no. Resept ID fra elektronisk resept legges inn i e-posten. Dette for at dette skal gå raskest mulig.

Sykehusapoteket er ansvarlig for å sende profylakse til gjeldende legekantor på riktig måte (frostfritt og innen kort tid).

Ordningen gjelder områdene som skal ivaretas av Finnmarksykehuset og UNN. Sykehusapoteket sender faktura til UNN inntil Helsedirektoratet har avklart hvordan dette skal dekkes økonomisk.