

RH- neg blodtype, alloimmunisering mot erytrocytt-antigener og trombocyt-antigener hos gravide.

Endring siden forrige versjon

Rutinemessig RhD-typing av nyfødte i navlestrengsblod er avviklet. Post partum profylakse gis basert på foster RhD-genotyping tatt i svangerskapet.

Hensikt

Sikre at personalet er kjent med forebygging av antistoffdannelse hos kvinner med Rh-negative blodtype.

Målgruppe

Jordmødre og leger på Kvinneklubben.

Fremgangsmåte

Rutinemessig Anti-D-profylakse i svangerskap og post partum

- Alle RhD-negative kvinner bør få utført RhD-genotyping av føtalt DNA i maternelt plasma i svangerskapsuke 24. Hvis fosteret er RhD-positivt eller typing er inkonklusiv, anbefales anti-D profylakse i svangerskapsuke 28.
 - Hvis det ikke er tatt prøve for føtal RhD-typing kan dette gjøres frem til fødselen.
 - Hvis anti-D profylakse glemmes i uke 28, kan den gis helt frem til fødselen.
 - Hvis det er for sent å få prøvesvar før fødselen kan man gi profylakse til RhD-negative kvinner uten føtal RhD-typing.
- Anti-D-profylakse gis post partum til RhD-negative kvinner som har født et RhD-positivt barn og ikke har anti-D antistoffer. Postpartum profylaksen gis basert på overnevnte foster RhD-genotyping tatt i svangerskapet. Profylaksen gis snarest og senest innen 72 timer etter fødsel.

Har mor allerede RhD-antistoffer bør antistoff titer vurderes av lege som avgjør om mor skal ha RhD-profylakse.

Anti-D profylakse gis også til RhD- negative kvinner ved

- Kirurgisk abort (evacuatio/revisio) uansett gestasjonsalder.
- Medisinsk abort fra uke 9+0.
- Spontan abort fra uke 12+0.
- Ektopiske svangerskap (ex.u.) fra uke 8+0.
- Traume mot magen, prosedyre [Fall og mindre traumer i svangerskapet](#). Denne RhD-profylaksen kommer i tillegg til profylaksen i uke 28 og ved fødsel.
- Ved ytre vending av foster. Denne RhD-profylaksen kommer i tillegg til profylaksen i uke 28 og ved fødsel.
- Ved placenta løsning hos Rh negative mødre gis dobbel dose (3000 IE) anti-D immunglobulin. Eventuelt test for føtomaternell blødning (Føtale erytrocytter) og doser anti-D immunglobulin etter anslått blødningsmengde, se under. [Rekvisisjon, Immunhematologiske undersøkelser, OUS](#)
- Ved mistanke om føtomaternell blødning.
- Ved verifisert føtomaternell blødning på mer enn 30 ml (15 ml pakkede blodceller), bør man gi økt dose anti-D immunglobulin. [Rekvisisjon, Immunhematologiske undersøkelser, OUS](#)
- En dose anti-D (300 microgram/1500 IE) nøytraliserer en føtomaternell blødning på ca. 30 ml RhD-positivt blod. Test for føtomaternell blødning anslår blødnings-volumet, og man gir derfor 1 dose ved anslått blødning < 30 ml, 2 doser ved blødning mellom 30-50 ml, 3 doser ved blødning 50–75 ml osv.
- Anti-D-profylakse gis ved senabort/intrauterin fosterdød hos RhD- negative mødre.

RhD-profylakse med anti-D immunoglobulin

- Rhophylac inneholder 300 microgram /1500 IE og er den anbefalte profylaksen. Rhophylac gis vanligvis intramuskulært. Ved BMI over 30 kan det være aktuelt å gi det intravenøst (Felleskatalogen).

OBS! Det bør gå minst 3 måneder før det gis levende vaksine (f.eks. rubellavaksine) til mor på grunn av svekket vaksinasjonseffekt.

Alloimmunisering mot erytrocytt-antigener

Definisjon

- Allo (gresk) = annerledes, fremmed
- Immunisering (latinsk immunis = fri, uberørt, ren) ≈ å bli uimottagelig for sykdom
- Ved maternell alloimmunisering danner mor alloantistoff mot paternelle (allo) antigener på overflaten av fosterets blodceller (røde eller plater), antigener som hun ikke selv har
- Alloimmun sykdom hos foster/ nyfødt kan oppstå når alloantistoffer passerer placenta og binder seg til føtale blodceller (røde eller plater) slik at føtale blodceller blir destruert. Sykdomsbildet vil være avhengig av om alloimmuneringen er rettet mot fosterets blodplater (trombocytopeni, blødning) eller røde blodceller (anemi)

Diagnostikk

- Alle gravide kvinner skal ta blodprøver med henblikk på ABO, RhD-typing og antistoffscreening ved svangerskapskontroll i uke 12.
- Denne blodprøven bør ikke tas før uke 12 da man ikke med sikkerhet kan utelukke immunisering hvis prøven tas for tidlig.
- Alloantistoff hos gravide blir semikvantitert. Titeret gir en idé om mengde antistoff og repeterte analyser vil gi informasjon om titerendringer i løpet av svangerskapet.

Alle gravide (unntatt RhD-negative)

Ingen alloantistoffer påvist:

- Det er ikke nødvendig med videre kontroller i svangerskapet. Dersom kvinnen tidligere har født barn som har trengt lysbehandling etter fødselen kan senere prøve være indisert.

Alloantistoffer påvist:

- Ny prøve når blodbanken anbefaler det, oftest i uke 18-20
- Ved anti-c, anti-E, anti-k og ved antistoffer med ukjent spesifisitet tas nye prøver hver 4. uke. Ved titer ≥ 128 eller 2-trinns titerstigning, konferer seksjon for fostermedisin OUS. Oppfølging føde pol med Doppler-målinger av maks hastighet i arteria cerebri media. Kontrollintervall etter individuell vurdering, forslagsvis hver 3. uke, hyppigere ved behov.
- Ved anti-K (som tilhører Kell blodtypesystemet) tas ny prøve hver 2. uke og pasienten henvises fostermedisinsk enhet for videre diagnostikk og oppfølging. Føtal DNA med henblikk på føtal K-type kan evt. tas ved de fostermedisinske sentrene.
- Det er over 50 blodtypeantistoff som kan gi føtal anemi. Anti-D, anti-c (Rhesus-systemet) og Anti-K (Kell systemet) er de vanligste.
- Ved andre alloantistoffer (f.eks. anti-C, anti-e) tas ny prøve ved 28-32 uker og ved 36 uker.

RhD-negative kvinner

Ingen anti-D antistoffer påvist:

- Ny prøve til antistoffscreening tas i svangerskapsuke 24 sammen med prøven for føtal RhD-typing. Dersom fosteret er RhD-positivt eller resultatet er inkonklusivt/eller prøve mangler får kvinnen anti-D profylakse i svangerskapsuke 28.

Anti-D antistoffer påvist:

- Ny prøve når blodbanken anbefaler det, oftest i uke 18-20, samtidig tas prøve for føtal RhD-typing.

- Ved anti-D titer < 128 tas nye blodprøver når blodbanken anbefaler det, som oftest hver 14. dag.
- Oppfølging ved fødepol med Doppler-målinger av maks hastighet i arteria cerebri media. Kontrollintervall etter individuell vurdering, forslagsvis hver annen uke, hyppigere ved behov.
- Ved anti-D titer ≥ 128 eller 2-trinns titerstigning og RhD positivt foster eller ukjent RhD type hos fosteret, skal kvinnen henvises til fostermedisinsk seksjon OUS for videre oppfølging.
- Tidligere sykehistorie med alloimmunisering i tidligere svangerskap må vektlegges ved henvisning.

Vurdering av føtal anemi:

- Doppler-målinger av maks hastighet i arteria cerebri media har en høy korrelasjon til graden av føtal anemi.
- Ved hastigheter over 1,5 MoM for gestasjonsalder er det stor sannsynlighet for føtal anemi. Pasienten henvises snarest til fostermedisinsk seksjon OUS. For beregning av MoM verdier, se perinatology.com/calculators/MCA
- Ultralydmessig tegn på alvorlig føtal anemi: hydrops (pericardvæske, ascites eller subcutant ødem)
- CTG forandringer, sinusoidalt mønster.

Differensialdiagnostikk

- Ved ultralydmessig mistanke om føtal anemi som hydrops (pericardvæske, ascites eller subcutant ødem) må pasienten henvises fostermedisinsk seksjon OUS som øyeblikkelig hjelp for videre utredning og oppfølging.
- Hvis kvinnen har fått påvist positiv IgM for parvovirus B19 må hun henvises fostermedisinsk enhet for videre utredning og oppfølging.
- Føtomaternelle blødninger kan også gi føtal anemi og må vurderes ved maks hastigheter i arteria cerebri media over 1,5 MoM uten immunisering eller uten positiv IgM for parvovirus B19.

Behandling

Behandling av føtal anemi med intrauterine transfusjoner til fosteret er sentralisert til Nasjonal behandlingstjeneste for avansert invasiv fostermedisin, ved Senter for fostermedisin, St Olavs hospital i Trondheim.

Forløsning

Hvis kvinnen har kjent RhD immunisering og RhD positivt foster, bør hun forløses i svangerskaps uke 37 selv ved normale hastigheter i arteria cerebri media.

Barseltid

Barn av mødre som har vært fulgt opp i svangerskapet på grunn av alloimmunisering, må observeres i barseltiden med tanke på eventuell utvikling av gulsott/hyperbilirubinemi og barnelege bør/må være informert om dette.

Konsekvenser for senere svangerskap

Uten anti-D profylakse har en RhD-negativ kvinne som får et RhD-positivt barn betydelig risiko for å utvikle immunisering i neste svangerskap. Anti-D profylaksen etter fødselen reduserer denne risikoen betraktelig.

Epidemiologi

- Forekomsten av blodtype RhD-negativ er 15 % i den kaukasiske befolkningen.
- Når RhD negative kvinner blir gravide med et RhD-positivt foster oppstår risikoen for alloimmunisering.
- Ubehandlet kan dette lede til føtal anemi, føtal hydrops og intrauterin fosterdød.

Alloimmunisering mot trombocyt-antigener (inkl FNAIT)

Definisjon

- Føtal og neonatal trombocytopeni (FNAIT) forårsakes av maternelle antistoffer rettet mot fosterets/nyfødtes trombocytter på grunn av inkompatibilitet mellom føtale og maternelle blodplateantigener.
- Blodplatetall $< 150 \times 10^9/L$ defineres som trombocytopeni.
- Blodplatetallet $< 50 \times 10^9/L$ defineres som alvorlig trombocytopeni.

Utredning

- Kvinner som tidligere har født barn med alvorlig trombocytopeni eller hjerneblødning uten kjent årsak bør utredes for blodplateantistoffer i graviditeten
- Kvinner med gjentatte senaborter eller IUFD uten kjent årsak vurderes utredet med tanke på FNAIT
- Ved FNAIT eller hjerneblødning hos barn i mors familie, vurder utredning.
- Nasjonal behandlingstjeneste for avansert trombocytimmunologi ved Universitetssykehuset i Nord-Norge kan være behjelpelig med diagnostikk, behandling og rådgivning for immunbetingede trombocytopenier, se [Nasjonal behandlingstjeneste for avansert trombocytimmunologi - Universitetssykehuset Nord-Norge](#)
- Ved påviste blodplate antistoffer hos mor, skal hun henvises fostermedisinsk seksjon OUS.
- FNAIT-diagnosen stilles ved påvist trombocytopeni hos barnet, samt at mor har et antistoff mot et blodplateantigen som barnet har arvet fra far. En fullverdig utredning inkluderer dermed prøvemateriale fra mor, barn og far.
- Dersom det forventes at barnet har alvorlig FNAIT/ alvorlig trombocytopeni, gjøres forlik for å ha kompatible trombocyttkonsentrat tilgjengelig for den nyfødte. Den nasjonale behandlingstjenesten dekker denne typen transfusjonsbehov både lokalt og nasjonalt. Blodbanken i Oslo ved OUS har også denne rutinen og har til enhver tid HPA-1bb-trombocyttkonsentrater tilgjengelig.

Non-invasiv prenatal testing (NIPT)

- Dersom mor er HPA-1bb og har anti-HPA-1a antistoffer, kan det være klinisk relevant å vite fosterets HPA-1 type.
- NIPT for HPA-1 på maternelt plasma kan i slike situasjoner vurderes dersom det er aktuelt med intervensjon i svangerskap (for eksempel IVIg) eller ved forløsning (sectio).

Oppfølging/behandling

Svangerskap

- Kvinner som tidligere har født et barn med FNAIT, bør følges opp i svangerskapet for å se om de danner (eller har dannet) blodplateantistoffer (som regel anti-HPA-1a).
- Dersom kvinnen har blodplateantistoffer, bør hun henvises fostermedisinsk seksjon OUS.
- Alle gravide der anti-HPA-1a antistoff påvises, bør ta blodprøver hver 4. uke for å følge anti-HPA-1a antistoff-nivå. Ved anti-HPA-1a antistoff-nivå over 3 IU/mL anbefales ultralydkontroller med tanke på tilvekst, tegn på hjerneblødning eller ekstrakranielle blødninger.
- Dersom mor tidligere har født et barn med hjerneblødning pga FNAIT, bør mor tilbys behandling med ukentlig IVIg 1g/kg kroppsvekt i neste svangerskap fra uke 20 og frem til forløsning.
- Ved stor risiko for å utvikle FNAIT med hjerneblødning i nytt svangerskap kan graviditet ved hjelp av HPA-1bb sæddonor vurderes.

Forløsning

- Forløsning med elektivt keisersnitt cirka 1 uke før termin anbefales dersom kvinnen har høyt antistoffnivå (> 3 IU/mL).
- Dersom mor tidligere har født et barn med hjerneblødning kan noe tidligere forløsning vurderes (37-38 uker).
- Ved forløsning bør man ha forlikelig trombocyttkonsentrat (HPA-1bb trombocytter dersom mor har anti-HPA-1a antistoff) til barnet rett etter fødselen ved behov.

- Dersom mor har lave antistoff-nivåer (< 3 IU/ml) kan hun føde vaginalt på vanlig fødeavdeling. Scalp elektrode for føtal overvåkning under fødselen og vakuumporøsning på vanlige obstetriske indikasjoner.
- Det anbefales å måle blodplattetall i navlestrengsblod hos barnet rett etter fødselen da man i sjeldne tilfeller påviser neonatal trombocytopeni også ved lave antistoff-nivåer.

Barnet etter fødsel

- Barnet bør få K-vitamin oralt og ikke som intramuskulær injeksjon, to doser med 2 mg. Den første innen 6 timer og den neste ved 4-7 dagers alder.
- Ved blodplattetall $< 35 \times 10^9/L$ hos den nyfødte, anbefales å gi trombocyttkonsentrat (10ml/kg kroppsvekt) fra HPA-1bb giver. Om det er tegn til ICH anbefales å gi trombocyttkonsentrat dersom $< 50 \times 10^9/L$. Hvis ikke HPA-1bb trombocyttkonsentrat er umiddelbart tilgjengelig, bør buffy coat trombocyttkonsentrat transfunderes i påvente av forlikelig konsentrat.
- Blodbanken ved Oslo universitetssykehus, Ullevål (døgnbemannet telefon 22 11 88 69) har alltid HPA-1bb trombocyttkonsentrat på lager. Ved behandlingsresistens, kan den nyfødte behandles med IVIg 1g/kg i tillegg til transfusjoner.
- Det bør gjøres ultralyd med tanke på diagnostikk av hjerneblødning hos alle nyfødte med alvorlig FNAIT. Nyfødte med alvorlig trombocytopeni skal ikke gis intramuskulære injeksjoner.

Epidemiologi

- FNAIT oppstår hos 1/1000 nyfødte, det vil si ca 55 barn i Norge årlig.
- Forekomsten av hjerneblødning pga FNAIT er ca 1:10,000 av alle nyfødte, det vil si 5-6 tilfeller per år i Norge.
- Ca 2% av alle gravide har blodplattetypen HPA-1bb og har dermed risiko for å få et barn med FNAIT.

Etiologi/patogenese

Det finnes flere ulike HPA-alloantistoffer som også kan forårsake alvorlig FNAIT. I de fleste tilfellene har mor blodplattetypen HPA-1bb og barnet har arvet HPA-1a typen fra far. Mor kan immuniseres mot fosterets trombocytter og danne anti-HPA-1a IgG antistoff som kan passere over placenta, og føre til at fosterets trombocytter blir destruert. Alvorlig trombocytopeni gir blødningstendens og i alvorlige tilfeller oppstår hjerneblødning. Hjerneblødningene kan skje allerede i 2. trimester og fører i de fleste tilfeller til fosterdød eller overlevelse med alvorlige nevrologiske sekveler. Ekstrakranielle blødninger kan også forekomme, men er sjeldnere enn hjerneblødning.

Risikofaktorer

- Det er lineær korrelasjon mellom økende anti-HPA-1a antistoff-nivå hos mor og risiko for alvorlig FNAIT hos barnet.
- Ved maternelt anti-HPA-1a antistoff-nivå > 3 IU/ml i graviditet, er sannsynligheten for at barnet har alvorlig trombocytopeni (plattetall $< 50 \times 10^9/L$) ved fødsel betydelig.
- Risikoen for hjerneblødning er spesielt høy (ca. 80 %) i svangerskap der mor tidligere har født et barn med hjerneblødning pga FNAIT.
- Gjentakelsesrisikoen for hjerneblødning er rapportert å være vesentlig lavere (ca 10%) ved IVIg-behandling av mor i neste svangerskap.
- Det er ikke dokumentert at antenatal IVIg-behandling til alle kvinner som tidligere har født barn med FNAIT uten hjerneblødning er hensiktsmessig.

Referanser

[A4.2/3.1.2-22](#)

[Fall og mindre traumer i svangerskapet](#)

[Nasjonal behandlingstjeneste for avansert trombocytimmunologi, UNN
perinatology.com/calculators/MCA](http://perinatology.com/calculators/MCA)
[Veileder i fødselshjelp. Norsk gynekologisk forening](#)
[Rekvisisjon, Immunhematologiske undersøkelser, OUS](#)

Vedlegg

Slutt på Prosedyre