

Successivt förbättrad prognos vid erythrocytimmunisering

Prognosen för erythrocytimmunisering i samband med graviditet har successivt förbättrats. Framsteg avseende diagnostik och handläggning har medfört att perinatal mortalitet och morbiditet minimerats. Här belyses olika aspekter på omhändertagande av denna patientgrupp.

Orsaken till erythrocytimmunisering var okänd ända in på 1930-talet då Diamond visade att hydrops fetalis, ikterus och grav neonatal anemi var olika symptom av en och samma sjukdom [1]. 1938 stipulerade Darrow att sjukdomen berodde på en transplacentär passage av antikroppar, och att antigenet var fetalt

hemoglobin [2]. Hennes teori om antikroppar visade sig vara korrekt, men immunogenet var ett annat – olika erythrocytantigen. Den korrekta antikroppen för Rh-immunisering beskrevs 1940 av Wiener [3]. Detta arbete möjliggjorde att man under de efterföljande åren kunde klarlägga orsaken till sjukdomen samt utveckla effektiva profylaktiska och terapeutiska metoder. I dag leder immunisering i samband med graviditet i vårt land sällan till fetal eller neonatal död.

Utvecklingen av metoder för att förhindra och behandla erythrocytimmunisering innebar att man för första gången betraktade fostret som en patient, vilket utgjorde ett nytt perspektiv som har haft stor betydelse för etablerandet av **fetal medicin**. För närvarande sker en snabb utveckling inom flera områden avseende diagnostik och omhändertagande vid erythrocytimmunisering. Avsikten med den aktuella översikten är att kommentera några av dessa områden.

Screening på alla gravida i västvärlden

Det är väsentligt att identifiera alla immuniserade gravida kvinnor så tidigt som möjligt, så att mor och foster får ett adekvat omhändertagande. Av den anledningen utförs erythrocytantikroppsscreening på alla gravida kvinnor i västvärlden. Olika ambitiösa screeningprogram används på olika håll i världen, och inte ens inom Sverige har vi ett enhetligt program. I till exempel Stockholm utförs alltid AB0- och RhD-gruppering samt erythrocytantikroppsscreening av den gravida kvinnan i samband med första besöket på mödravårdscentralen (graviditetsvecka 8–12). Antikroppsscreening på alla RhD-negativa kvinnor upprepas ytterligare två gånger, i graviditetsvecka 25 respektive 32–35. I Linköping däremot screenas alla gravida kvinnor oberoende av RhD-tillhörighet två gånger under graviditeten, nämligen i graviditetsvecka 25 respektive 35.

Efter införandet av RhD-profylax har RhD-immuniseringar minskat i antal, och därmed har immunisering hos RhD-positiva kvinnor fått en relativt större betydelse. Fortfarande är RhD-

SERIE

Fostermedicin



Tidigare artiklar har publicerats i Läkartidningen 34, 35, 37, 50, 51–52/97 och 11 och 12/98.

immunisering den dominerande orsaken till allvarlig fetal anemi.

Det vore önskvärt med ett gemensamt screeningprogram för hela Sverige som bygger på en kostnad–nyttaanalys med hänsyn tagen till de nya behandlingsmetoder som finns i dag. Om det går bra att testa RhD-positiva kvinnor en gång per graviditet i Stockholm [4, 5] och RhD-negativa endast två gånger i Linköping [6] så räcker det kanske att testa RhD-positiva en gång och RhD-negativa två gånger per graviditet. Kostnaden för ett sådant screeningprogram skulle bli ca 20 procent billigare än Stockholms screeningprogram och 45 procent billigare än Linköpings.

Erythrocytantikroppsscreening går till så att serum eller plasma från den gravida kvinnan testas mot 2–3 utvalda testerythrocyter. Testerythrocyterna väljs så att alla kliniskt relevanta erythrocytantigen är representerade. Olika screeningmetoder används. Det är viktigt att använda en metod som detekterar IgG-antikroppar. Manuell screening innefattar ofta en kombination av indirekt antiglobulinteknik med celler uppslammade i 0,9 procent natriumklorid eller LISS (low ionic strength solution) samt en enzymteknik som är extra känslig för att upptäcka Rh-antikroppar. I dag används alltmot automatiserade metoder som »AutoAnalyzer» med bromelinmetylcellulosa [7] eller »solid phase-teknik» [8]. Dessa automatiserade metoder är känsligare och billigare än manuella metoder.

Antikroppsidentifiering och titrering

Vid ett positivt screeningfynd identifieras erythrocytantikroppen med avseende på specificitet. Detta görs med

Författare

MAGNUS WESTGREN
tf professor, överläkare

THE HUNG BUI
biträdande överläkare, institutionen för molekylärmedicin, kliniskt genetiska avdelningen, Karolinska sjukhuset, Stockholm

CHARLOTTA GRUNEWALD
med dr, sektionschef

MARIUS KUBLICKAS
med dr; samtliga sektionen för fetomaternell medicin vid Karolinska institutet, kvinnokliniken, Hudinge sjukhus

ANITA KALSSON
biträdande chef, biomedicinsk analytiker, avdelningen för transfusionsmedicin, Södersjukhuset/Hudinge sjukhus

KERSTIN WOLFF
med dr, sektionschef, sektionen för fetomaternell medicin vid Karolinska institutet, kvinnokliniken, Hudinge sjukhus

AGNETA SHANWELL
med dr, chefsöverläkare, avdelningen för transfusionsmedicin, Södersjukhuset/Hudinge sjukhus.

hjälp av en testpanel bestående av erythrocyter med kända antigenuppsättningar. Vid samtidig förekomst av flera erythrocytantikroppar kan ytterligare testceller och paneler behövas för korrekt identifiering. Därefter titreras den identifierade antikroppen.

Titern är beroende av vilken teknik som används. Indirekt antiglobulinteknik i natriumklorid var tidigare den standardmetod som användes, varvid en titer på 32 eller högre ansågs utgöra indikation för invasiva undersökningar av fostrets tillstånd. Med känsligare metoder används ofta 64–128 som kritiska gränser. Det är viktigt att varje centrum känner sin egen kritiska gräns.

Titer är inget absolut mått, och det är väl känt att det föreligger en svag korrelation mellan moderns antikroppstiter och fostrets tillstånd. Dels är metodiken ej exakt, vilket medför att en skillnad av ett titersteg (= en dubbling av antikropps mängden) ej anses vara signifikant. Dels har andra faktorer än antikropps mängden betydelse för graden av fetal hemolys, såsom antigen täthet på fostrets erythrocyter, typ av IgG-subklass med mera [9].

Kvantifiering av anti-D-antikroppar

Traditionellt har erythrocytimmunisering övervakats med antikropps titring var fjärde vecka. Vid en signifikant titerstegring (två steg) har tätare prov tagits, och vid titrar högre än 64 har fostret bedömts vara vid en ökad risk för immunisering. Gottvall och medarbetare har vid RhD-immunisering visat att kvantifiering av anti-D-antikroppar är av värde för att bedöma risken för fostret [10].

I en jämförande studie fann man att kvantifiering av antikropps koncentrationen hade ett bättre prediktivvärde än bestämning av bilirubin i fostervatten. Man kan på detta sätt följa relativt allvarliga immuniseringar icke invasivt, vilket är en stor fördel. Alternativet amnio- och kordocentes medför alltid en risk för fetomaternal blödning och att immuniseringen förvärras av själva ingreppet.

Kvantifiering av anti-RhD görs i dag framför allt med hjälp av flödescytometri [11]. En koncentration på högre än 0,7 mg/ml anti-RhD anses vara indikation för ytterligare åtgärd [10].

Rh-profylax effektivt

Att tillföra specifika antikroppar (anti-Rh) vid risk för immunisering har visat sig mycket effektivt. Verkningsmekanismen är till stor del okänd, men sannolikt sker det en blockad av de antigena determinanterna på de fetala erythrocyterna som kommit över från fostret till modern.

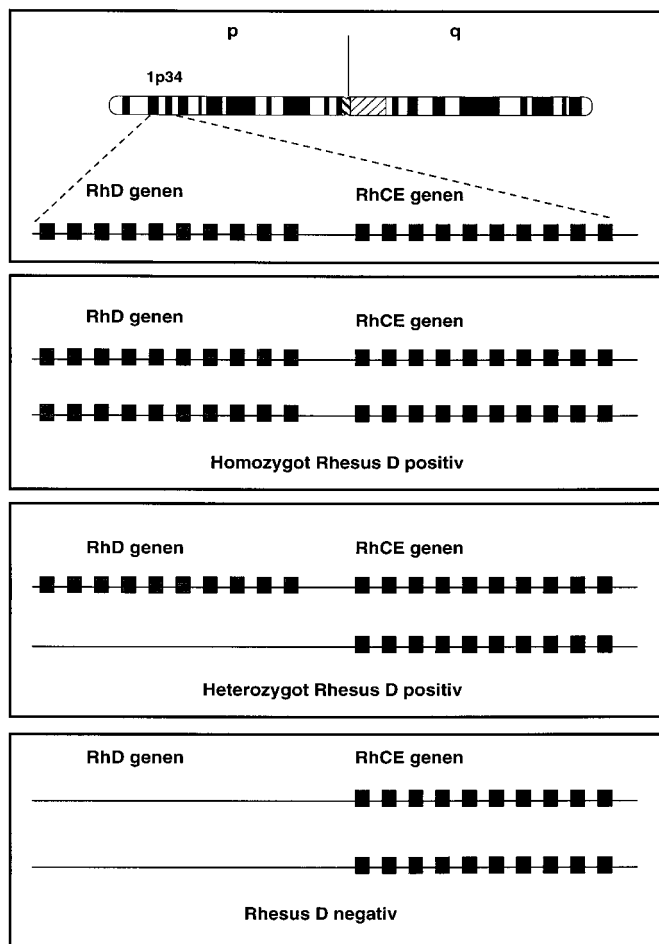
I Sverige ger man hittills inte rutinmässig profylax till Rh-negativa mödrar under graviditeten. Den vanligaste orsaken till immunisering är dock att den sker helt tyst, vilket således inte täcks av vårt nuvarande handlingsprogram. Detta förväntas ske hos 1,4–1,5 procent av Rh-negativa kvinnor. Om 250–300 mg anti-D-antikroppar ges i 30:e veckan samt vid förlösningen reduceras incidenten till 0,1–0,4 procent. Man kan på detta sätt nästan eliminera D-immuniseringar, och man har i flera länder bedömt detta som kostnadseffektivt [12]. Det är troligt att detta även gäller för vårt land. Dagens regler för Rh-profylax i landet har nyligen belysts i Läkartidningen (nr 8/98).

Genetisk diagnostik med PCR

RhD-anlaget hos människa klonades 1990. Anlaget består av tio exoner och är lokaliserat på korta armen av kromosom 1. Samma forskargrupp visade senare att endast ett annat anlag, RhCE-anlaget, kodade för C/c- och E/e-antigen genom alternativt splitsning av primärt mRNA-transkript. RhCE-genen är belägen i nära anslutning till RhD-genen och består också av tio exoner (Figur 1). Stor strukturell likhet finns mellan dessa två anlag, och 96 procent av basparen är homologa.

De flesta individer som är serologiskt Rh-negativa saknar RhD-anlaget, och man trodde först att de hade en gen-deletion. Senare studier kunde dock påvisa att vissa serologiskt Rh-negativa individer av huvudsakligen afrikanskt ursprung endast saknade delar av RhD-anlaget och inte hela anlaget.

Tack vare kloning av dessa anlag har genotypning av RhD- och RhCE-anlagen på fostervävnad, till exempel med hjälp av fostervattenprov, blivit möjligt sedan några år. Detta är av intresse vid utredningar där den blivande fadern är



Figur 1. RhD- och RhCE-genen på kromosom 1 visas högst upp. Där nedanför visas uppsättningen vid homozygot respektive heterozygot D-positiv genotyp samt vid RhD-negativ genotyp.

heterozygot. Den molekylära analysmetoden baseras på PCR (polymeras-kedjereaktion) med hjälp av utvalda söksönder, primer. Man bör känna till att fel kan uppstå vid genotypning av RhD-genen när specifika primer och PCR används. Detta kan bero på polymorfism i genstrukturen, utebliven genamplifiering, sällsynta rearrangemang i genen och partiell deletion av RhD-anlaget hos vissa serologiskt Rh-negativa individer. För att minska dessa risker bör man använda två olika prover och samtidigt testa lämpligheten av dessa på prov från barnafadern. På det viset kan man uppnå en sensitivitet på minst 98,7 procent och en specificitet på 100 procent [13].

Allvarlig immunisering bör ej utgöra en kontraindikation för invasiv fosterdiagnostik, och oftast överväger nyttan med informationen risken för försämrad immunisering på grund av fetomaternal blödning vid punktion.

Symtom hos fostret vid tilltagande grad av anemi

Med tilltagande grad av anemi ses en alltmer uttalad störning av de flesta fysiologiska funktioner hos det humana fostret. Modern obstetrisk ultraljuds-

Tabell 1. Skattad kostnad för intravaskulära transfusioner, immunglobulinbehandling och plasmaferes vid en svår erythrocyttimmunisering i graviditetsvecka 25.

Erytrocytttransfusion var 14:e dag till och med vecka 36	cirka 20 000 kr
Immunglobulin	cirka 60 000 kr
Plasmaferes	cirka 60 000 kr

teknik kombinerat med fetal blodprovstagning har medfört att vi under det senaste decenniet fått allt bättre kunskap om detta skeende. Vissa centrala fetala adaptativa mekanismer till anemi är väl värda att känna till.

Typiska ultraljudsfynd vid tilltagande anemi är förstörad lever och mjälte som tecken på extramedullär erythropoes. Vid mer uttalad anemi med över 50 procents reduktion av normal Hb-koncentration ses ascites, pleuravätska och vidgad umbilikalven. Med tilltagande anemi ses alltmer uttalade symtom, och vid en minskning av hemoglobinkoncentrationen > 80 procent ses ofta en fulminant bild med hydrops fetalis med hjärtförstoring och dålig myokardkontraktilitet. Parallellt med ultraljudsfynden hos fostret ses förändringar i placenta där man med tilltagande grad av anemi kan observera en kompensatoriskt förstörad placenta med alltmer homogen ekogenitet.

Det föreligger ett flertal dopplerstudier av olika fetala kärlgebit där man korrelerat dopplerfyndet till Hb-koncentrationen. De flesta studier påvisar en relativt dålig korrelation mellan dopplerfynd och hemoglobinkoncentration. Metoden har därför ett begränsat värde som instrument för att icke invasivt övervaka fostrets grad av anemi. De cirkulationsfysiologiska studierna med dopplerultraljud indikerar att fostret vid en ca 30 procents reduktion av Hb-koncentration börjar att kompensera den nedsatta syrebärande förmågan men en ökad hjärtminutvolym, och att denna kompensatoriska mekanism fungerar tills Hb går ned mot ca 40 procent av normalt värde. Med tilltagande grad av anemi ses därefter en minskad hjärtminutvolym inkluderande försämrad myokardkontraktilitet [14].

Fetal blodprovstagning vid immunisering för att bestämma graden av anemi har möjliggjort studier av diverse biokemiska variabler. pO_2 i navelvensblod är nästan konstant ända tills Hb-koncentrationen är lägre än 30 procent av normalt värde. I hjärtblod ser man en sänkning av pO_2 redan vid en Hb-reduktion till 70–80 procent av normalt värde. Ökade laktatnivåer finns i både navelven och hjärtblod vid reduktion av Hb till ca 60 procent. Vi har tolkat de, trots grav anemi, relativt konstanta pO_2 -

värdena i umbilikalvenblod som ett tecken på att fostret kompenserar den reducerade syrebärande förmågan med en ökad cirkulation genom placenta och därmed en förbättrad syrgasextraktion [15]. Vid 30 procents reduktion av Hb ses en ökande erythropoietinutsöndring hos fostret [16].

Andra fysiologiska variabler som ändras med tilltagande grad av fetal anemi är blodvolymen. Till en Hb-nivå av ca 30 procent av normal nivå ses för fostret normal blodvolym, medan vid en mer uttalad fetal anemi med kliniska tecken på hydrops fetalis inte sällan ses ökad blodvolym [17]. Den förhöjda blodvolymen vid uttalad fetal anemi är väsentlig att beakta eftersom det är lätt att överbelasta cirkulationen i dessa fall vid intravaskulära transfusioner.

Vid uttalad fetal anemi, över 70 procents reduktion av Hb, har vi i ett begränsat material påvisat nedsatt fetal tillväxt med sänkta C-peptidnivåer [18]. Vidare att det föreligger en positiv korrelation mellan Hb- och IGF-1-nivåerna i fetalt serum. Man kan spekulera i om nedsatt fetal tillväxt vid svår anemi är IGF-1-medierad [19].

På många sätt har det anemiska fostret vid erythrocyttimmunisering utgjort en unik modell för studier av human fetal fysiologi. En insikt om fostrets fysiologi vid detta tillstånd är väsentlig vid

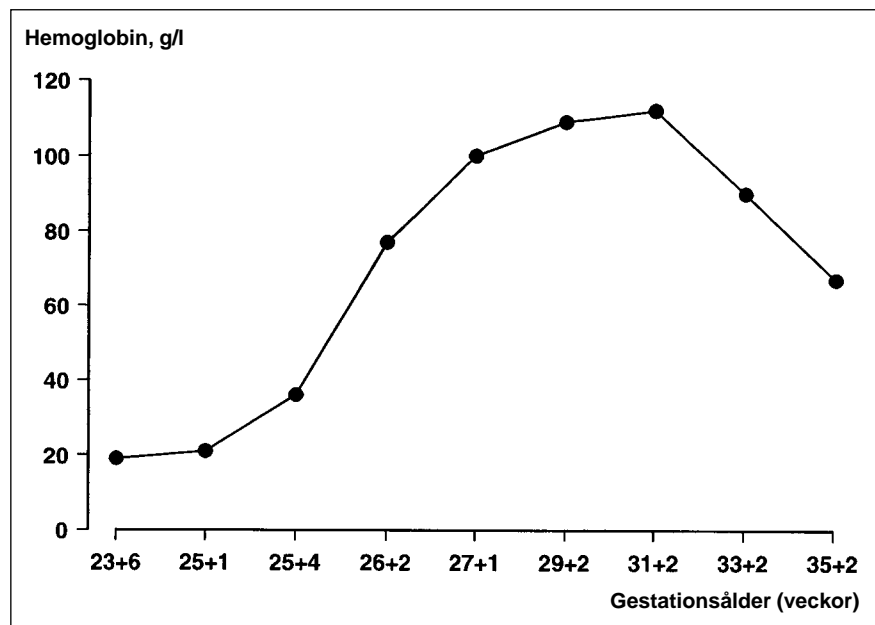
handläggning och behandling av gravt anemiska foster.

Två metoder för att minska antikroppsexponering

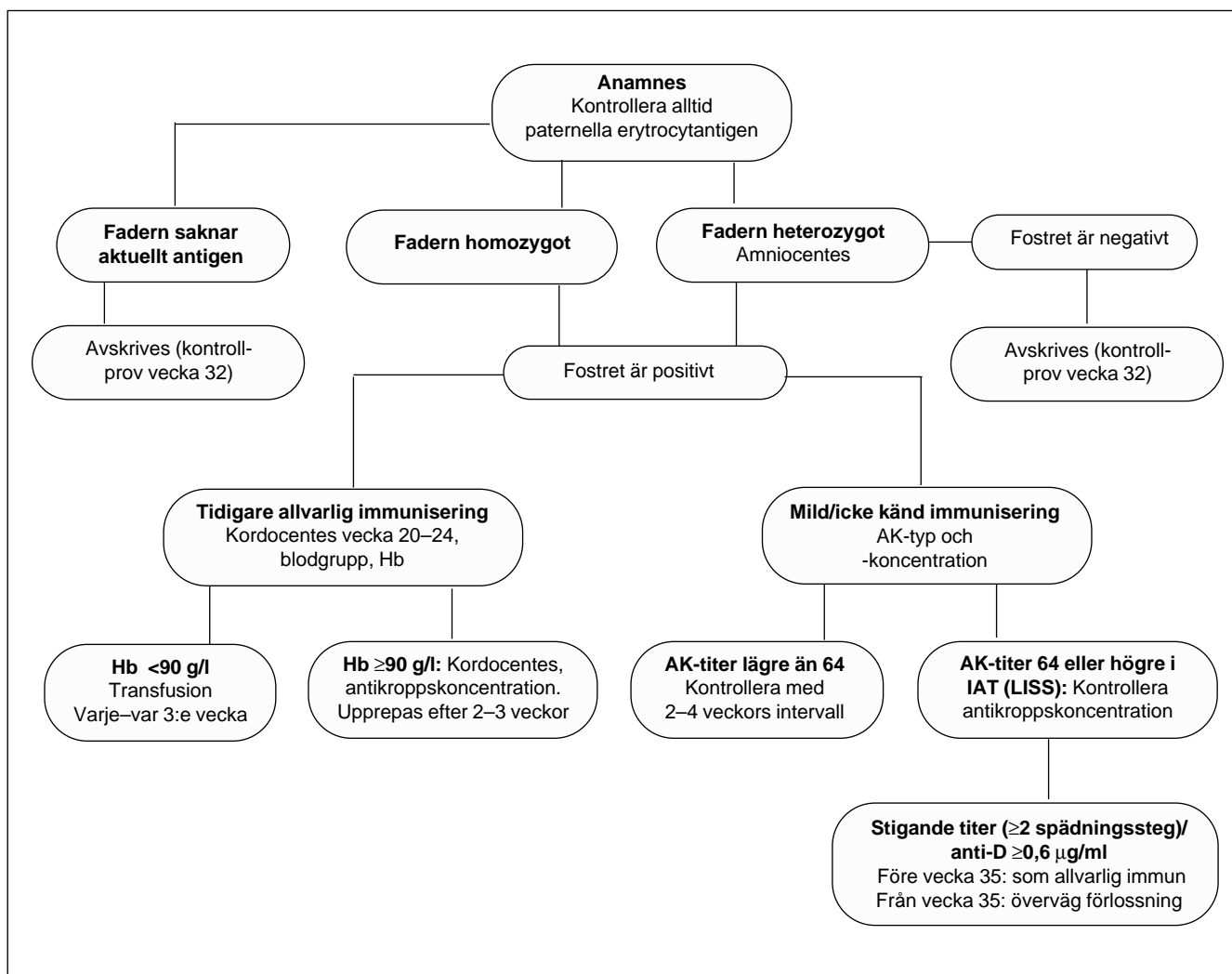
Det är tilltalande att försöka utveckla metoder som minskar antikroppsexponering för fostret vid erythrocyttimmunisering. En sådan metod som till viss del utvecklats i Sverige är immunglobulinbehandling av modern [20]. Immunglobulin kan eventuellt hämma passagen av IgG-antikroppar över placenta samt minska destruktionsen av erythrocyter i det fetala retikuloendotelala systemet. Det föreligger ej några kontrollerade studier avseende immunglobulinbehandling, men eventuellt har den effekt på måttliga immuniseringar. Om metoden verkligen påverkar förloppet vid svår immunisering är oklart, och immunglobulinbehandling vid erythrocyttimmunisering används endast vid enstaka kliniker med eget forskningsintresse i denna verksamhet.

Med plasmaferes är det möjligt att temporärt minska koncentrationen av antikroppar [21]. Inte heller med denna metod finns det några kontrollerade studier som visar förbättrat kliniskt förlopp. Med tanke på att metoden kräver transfusioner med blodgivarplasma, med potentiell risk för virusmitta samt allergisk reaktion, kan man ifrågasätta

Figur 2. Exempel på svår Rh-immunisering. En 24-årig gravid kvinna med två tidigare intrauterina dödsfall i vecka 28 respektive vecka 27, och immuniserad som flicka på grund av icke kompatibel blodtransfusion, överfördes till Huddinge sjukhus i vecka 23 på grund av uttalad hydrops fetalis med ascites, pleuravätska samt försämrad myokardkontraktilitet. Anti-D-titer var 2 000 och initialt fetalt Hb 19 g/l. Patienten behandlades med nio intrauterina intravaskulära transfusioner. Figuren visar fetalt Hb före varje transfusion. Från och med vecka 31 var det svårt att hålla Hb-koncentrationen trots relativt stora transfusioner. Från vecka 28 förelåg inga tecken på hydrops, och graviditetsutvecklingen var normal. I vecka 36 förlöstes kvinnan med kejsarsnitt på hemorten. Barnets födelsevikt var 2 680 g och Apgarpoäng normala. Det neonatala förloppet var okomplicerat förutom att flickan krävde blodtransfusioner två gånger. Hon utvecklades normalt, både intellektuellt och fysiskt, och är i dag fem år gammal. För ett år sedan fick hon en lillebror som krävde sju intrauterina transfusioner. Även han mår bra.



ANNONS



Figur 3. Handlingsprogram för erythrocytimmunisering under graviditet vid Huddinge sjukhus. Målet är förlossning i fullgången tid för samtliga patienter. Ingen skall gå över tiden.

om den skall användas vid erythrocytimmunisering.

Båda de här metoderna kräver ytterligare dokumentation för att fastställa nytta–risk-förhållanden. Metoderna är kostsamma (Tabell I) och den eventuella nyttan måste vägas mot terapeutiska resultat och kostnader vid konventionell behandling med intrauterina transfusioner. Ingen av metoderna har heller visat att de reducerar behovet av intrauterina transfusioner.

Standardmetod vid svår fetal anemi

1963 utförde Liley de första intrauterina transfusionerna till ett humant foster [22]. Transfusionen utfördes intraabdominellt med hjälp av röntgen genomlysning. Införandet av ultraljud inom obstetrik medförde snabbt att punktion av fostren blev väsentligen mycket lättare, och i dag är intrauterina, intravaskulära transfusioner standardmetod vid behandling av svår fetal anemi. Transfusioner ges i navelvenen i insertionen i placenta, i fri slynga eller i den intrahepatiska delen. Metoden är i

erfarna händer framgångsrik, och man uppskattar komplikationsfrekvensen vid ingreppet till ca 2–5 procent [23]. Det är den enda metoden som kan få hydrops fetalis att gå i total regress (Figur 2). Beroende på graden av anemi, gestationsålder samt fostrets hemodynamiska tillstånd utförs transfusion med olika blodmängd samt med olika intervall [24]. Vanligtvis när fostret ej är hydropiskt utförs transfusion var 14:e dag. I och med att behandlingsresultaten successivt förbättrats med intravaskulära transfusioner så kan, enligt vår mening, även svåra immuniseringar transfunderas ända fram till 36:e graviditetsveckan, och man kan på detta sätt reducera behovet av prematur förlossning samt neonatalvård. Beroende på den kliniska bilden kan en eventuell spontan förlossningsstart avvaktas.

Foster som transfunderats under en längre tid intrauterint har ofta en helt nedreglerad hematopoies vid födseln och kan kräva enstaka transfusioner under de första levnads månaderna. Vidare kan utbytestransfusioner behövas i syfte att avlägsna maternella antikroppar.

Erythrocyter som transfunderas till foster behöver vara AB0-kompatibla med både mor och foster. I de fall mor och foster har olika AB0-blodgrupp eller fostrets blodgrupp ej är känd, väljs som regel 0-erythrocyter. Det antigen modern är immuniserad mot ska givetvis undvikas, men även andra erythrocytantigen som modern saknar (framför allt olika Rh-antigen och Kell-antigen) bör undvikas, eftersom modern annars kan bli immuniserad mot ytterligare antigen. Erythrocyterna som ska transfunderas bör vara färska och ha högre EVF än standarderythrocytkoncentrat (ca 80 procent jämfört med 60 procent). Vidare skall erythrocytkomponenten vara leukocytfattig (filtrerad) för att förhindra att passivt överförda maternella antikroppar mot HLA-antigen eller granulocyt-specifika antigen orsakar en transfusionsreaktion hos fostret. Blodet skall vara gammabestrålat med minst 1 500 rad för att förhindra att viabla immunkompetenta celler från blodgivare orsakar transplantat kontra värd-sjukdom hos fostret.

Det är väsentligt att inse att verk-

samhet som inkluderar intravaskulära fetala transfusioner kräver intimt samarbete mellan obstetiker med erfarenhet från fetal medicin och specialist i transfusionsmedicin. Vid vårt sjukhus deltar alltid personal från blodcentralen vid transfusioner för att på plats kunna mäta Hb-koncentration före och efter transfusion. Vidare är det viktigt att det är ett team som arbetar med denna verksamhet. För ett optimalt resultat är det önskvärt att både operatör och assistent är väl förtrogna med teknik för intravaskulära transfusioner. Inom teamet ansvarar man för utbildning och träning. För att kunna upprätthålla adekvat standard oavsett ledighet m m bör det i teamet ingå åtminstone tre personer som behärskar tekniken med intravaskulära transfusioner. Intrauterina transfusioner kan med fördel utföras polikliniskt. Exempelvis transfunderar man vid Huddinge sjukhus patienter från övre Norrland som lämnar hemmet på morgonen, behandlas vid lunchtid på Huddinge sjukhus och som återvänder hem samma dag. Förlossning kan sedan ske på hemorten.

Svåra immuniseringar bör centraliseras till 2–3 kliniker

Omhändertagande av immunisering i samband med graviditet berör ett flertal olika specialiteter som transfusionsmedicin, immunologi, obstetrik och gynekologi samt pediatrik. Verksamheten kräver ett nära samarbete och det är troligt att fortsatt utveckling kommer att ske i gränslandet mellan dessa specialiteter. Viktigt för verksamheten är att det tillskapas regionala program och flödesscheman som möjliggör kontinuerlig produktkontroll samt utveckling, Figur 3.

Troligtvis kommer vårt arbetssätt avseende immunisering att snabbt förändras. Screeningprogrammet kan enligt vår uppfattning förenklas. Amniocentes med PCR kommer att bli en vanlig åtgärd när fadern är heterozygot för antigenet. Enligt vår bestämda uppfattning är preimplantationsdiagnostik inte aktuell vid erythrocytimmunisering eftersom prognosen även vid mycket allvarlig immunisering är god. Ökat dastöd möjliggör att lätta immuniseringar inte behöver handläggas vid våra specialismödravårdscentraler regionalt, utan dessa patienter bör kunna skötas på distans via sin ordinarie mödravårdscentral. Kvantifiering av anti-D-antikroppar medför att behovet av amniocentes för bestämning av bilirubin i fostervatten kan reduceras till ett minimum. Om det föreligger en misstanke om allvarlig immunisering är det ofta att föredra att gå direkt på kordocentes och bestämning av hemoglobinkoncentrationen.

Svåra immuniseringar som kräver intrauterina transfusioner bör centraliseras till 2–3 kliniker i landet, och regionala centrum bör tillskapas. Exempelvis i Stockholm har vi beslutat att samtliga fall av immunisering som kräver intrauterina transfusioner skall centraliseras till Huddinge sjukhus. I Sverige uppskattar vi att ca 10–15 mödrar behöver denna typ av behandling varje år. Intrauterina transfusioner utförs för närvarande på fem olika universitetskliniker, och det är uppenbart att detta medför att erfarenheten avseende omhändertagandet av dessa patienter på många håll blir otillräcklig. Som jämförelse kan nämnas Holland där man sedan 15 år centraliserat verksamheten till en enda klinik i landet.

Referenser

- Belfrage P, Thomasen P, Floberg J, Åkerblom O, Broberger U. Allo-immunization during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992; 71: 273-7.
- Shanwell A, Sallander S, Bremme K, Westgren M. Clinical evaluation of a solid-phase test for erythrocyte antibody screening of pregnant women. *Vox Sang*. Under publ.
- Gottvall T, Selbing A, Hilden JO. Evaluation of a new Swedish protocol for allo-immunization screening during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993; 72: 434-8.
- Perrault R, Högman C. Automated red cell antibody analysis. A parallel study. II. Identification and quantification. *Vox Sang* 1971; 20: 340-55.
- Sallander S, Shanwell A, Pegert S, Jakobsson L, Wiechel B. A solid phase test using antiglobulin and enzyme enhanced techniques for erythrocyte antibody screening during pregnancy. *Vox Sang* 1995; 68: 22-6.
- Mollison PL. Blood transfusion in clinical medicine. 7th edn. Oxford: Blackwell, 1983.
- Gottvall T, Hilden JO, Selbing A. Evaluation of standard parameters to predict exchange transfusions in the erythroblastotic newborn. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 73: 300-6.
- Christensson M, Bremme K, Shanwell A, Westgren M, Christensson B. Flowcytometric quantification and determination of Ig sub-class distribution of serum anti-Rh(D) antibodies in pregnancy. *Transfusion* 1996; 36: 500-5.
- Mayne S, Parker JH, Harden TA, Dodds SD, Beale JA. Rate of RhD sensitisation before and after implementation of a community based antenatal prophylaxis programme. *BMJ* 1997; 315: 1588-90.
- Van der Veyver IB, Moise KJ. Fetal RhD typing by polymerase chain reaction in pregnancies complicated by rhesus alloimmunization. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 1061-5.
- Lingman G, Legarth J, Rahman F, Stangenberg M. Myocardial contractility in the anemic human fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1991; 1: 266-8.
- Westgren M, Lingman G, Stangenberg M. Oxygenation of the human fetus as a function of hemoglobin concentration. *Am J Perinatol* 1994; 11: 9-13.
- Stangenberg M, Ek S, Legarth J, Hong-Lie C, Lingman G, Persson B, et al. Erythropoietin concentrations in amniotic fluid and

umbilical venous blood from Rh-immunized pregnancies. *J Perinatal Med* 1993; 21: 225-30

- Westgren M, Stangenberg M, Selbing A. Feto-placental blood volume in severely anemic erythroblastotic fetuses. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1989; 68: 305-7.
- Westgren M, Selbing A, Stangenberg M. Fetal growth and fetal glucose and c-peptide levels in relation to the degree of anemia in fetuses affected by rhesus iso-immunization. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1989; 68: 309-11.
- Bang P, Westgren M, Schwander J, Blum W, Rosenfeld RR, Stangenberg M. Ontogeny of insulin-like growth factor-binding protein-1, -2, and -3: Quantitative measurements by radioimmunoassay in human fetal serum. *Pediatr Res* 1994; 36: 528-36.
- Gottvall T, Selbing A. Alloimmunization during pregnancy treated with high dose intravenous immunoglobulin. Effects on fetal hemoglobin concentration and anti-D concentrations in the mother and fetus. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74: 777-83.
- Filbey D. Alloimmunization during pregnancy with special emphasis on anti-D [dissertation]. Linköping: Linköpings universitet, 1995.
- Liley AW. Intrauterine transfusion of fetuses in hemolytic disease. *BMJ* 1963; 2: 1107-10.
- Moise KJ. The diagnosis and management of disorders causing fetal anemia. Society Perinatal Obstetrician 16th Ann Meeting 1995; 1V: 67-78.
- Selbing A, Stangenberg M, Westgren M, Rahman F. Intrauterine intravascular transfusions in fetal erythroblastosis, the influence of nil transfusion volume on fetal survival. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993; 72: 20-5.

En fullständig referensförteckning kan erhållas från Magnus Westgren, Kvinnokliniken, Huddinge sjukhus, 141 86 Huddinge.

Summary

Successively improved prognosis in cases of erythrocyte immunisation

Magnus Westgren, The Hung Bui, Charlotta Grunewald, Marius Kublickas, Anita Karlsson, Kerstin Wolff, Agneta Shanwell

Läkartidningen 1998; 95: 2594-9.

Prognosis in cases of erythrocyte immunisation has improved continuously over the past decades. Morbidity and mortality have been reduced by improvements in management, including screening programmes, non-invasive ultrasound evaluation and invasive procedures. The article provides an outline of the latest developments in the management of erythrocyte immunisation, and several controversial issues are discussed, such as antibody screening, strategies for the reduction of antibody titres, and the organisation of care.

Correspondence: Professor Magnus Westgren. Dept of Obstetrics and Gynaecology, Huddinge sjukhus, S-141 86 Huddinge.