

Hemoglobinopatier og svangerskap

Camilla Friis, Nina Haagenrud Schultz

- Vi *anbefaler* at kvinner med arvelige hemoglobinopatier informeres om arvegang, tilbys partnertesting dersom det er aktuelt og eventuelt genetisk veiledning ved Medisinsk genetisk avdeling før svangerskap
- Vi *foreslår* ingen spesiell oppfølging av Talassemia minor i svangerskapet utover Hb-kontroll rundt svangerskapsuke 28.
- Ved alvorlige hemoglobinopatier *anbefaler* vi at man gjennomgår sykdommens alvorlighetsgrad, eventuelle sekundære komplikasjoner og eventuelt endrer medisiner medisinering før et planlagt svangerskap

Sigdcellesykdom og svangerskap

Sigdcellesykdom skyldes en medfødt genfeil som påvirker Hb-molekylet (HbS-varianten) og endrer viskoelastiske egenskaper hos erytrocyttene. Dette kan bidra til anemi, endotelcelleskade, inflammasjon og nedsatt sirkulasjon på grunn av mikrotrombedannelse noe som gir risiko for å utvikle kronisk organsvikt over tid.

Gravide med sigdcellesykdom har overhyppighet av svangerskapskomplikasjoner (bl.a. blodpropp og svangerskapsforgiftning, samt føtal og maternell mortalitet)(1).

Ved påvist svangerskap er det viktig at man legger en helhetlig oppfølgingsplan for den aktuelle pasienten. Man bør derfor tidlig involvere aktuell fødeenhet/obstetriker(2).

Vi anbefaler at oppfølging i svangerskap og fødsel foregår både ved en hematologisk avdeling og ved en fødeavdeling med helsepersonell som har erfaring med diagnosen. Vi foreslår at oppfølgingen av i noen tilfeller skjer i samarbeid med hematologisk avdeling og fødeavdelingen ved Rikshospitalet (OUS).

Før graviditet

- **Genetisk veiledning/partnertesting** Kvinner i fertil alder med barneønske bør informeres om arvelighet og tilbys partnertesting (for arvelige hemoglobinopatier). Ved påvist risiko for å få et barn med hemoglobinopati skal paret tilbys genetisk veiledning ved Avdeling for medisinsk genetikk, og samtale om risiko for egen og barnets helse ved et svangerskap.
- **Jernoppbygning** Når graviditet planlegges bør man tilstrebe at ferritin-nivåene er godt under 1000 og at HbS-fraksjonen er lav før seponering av jernkelator. Ved ferritin > 1000 bør ferritin senkes før en ev. graviditet.
- **Komorbiditet** (spesielt pulmonal hypertensjon) og andre organkomplikasjoner bør kartlegges.

- **Hydroxyurea (HU)** HU bør seponeres 3 måneder før man blir gravid hvis mulig (3). Hvis tidligere alvorlige sigdcellekrise (Slag, ACS eller hyppige innleggelser med vasookklusive kriser) bør overgang til automatisert utskiftningstransfusjon vurderes.
 - Menn: Det er reist spørsmål om HU reduserer fertiliteten hos menn, og mange velger å pause HU behandlingen i perioder før konsepsjon. Imidlertid lite evidens for nytte av dette(4)

Ved påvist graviditet

- **Genetisk veiledning/partnertesting hvis ikke gjort før svangerskap** (se over).
- **Klinisk undersøkelse** - Det bør gjøres en systematisk vurdering av kroniske organkomplikasjoner og kliniske symptomer som ved årskontroll (se [Sigdcellesykdom, poliklinisk behandling](#)). Hvis det er lenge siden sist bør risikoen for pulmonal hypertensjon spesielt vurderes.
- **Blodtypescreening** – Blodtypescreening ca. uke 12 som hos øvrige gravide, men blodbanken må informeres om at pasienten har sigdcellesykdom fordi disse pasientene skal ha utført utvidet antistofscreening. Notere i journal om pasienten har kjent transfusjonsproblematikk, spesielt hvis transfusjon er kontraindisert.
- **Medikamenter:**
 - Hydroksyurea seponeres.
 - Jernchelering seponeres.
 - ACE hemmer/A2 blokker bør seponeres
 - Starte/fortsette med folat 5 mg daglig.
 - **Smertestillende:**
 - NSAIDs skal unngås i 3. trimester og man bør være tilbakeholden gjennom hele svangerskapet med mindre strengt nødvendig.
 - Opiater som oksykodon og morfin kan gis ved smertefulle kriser. Hos pasienter som har hatt stort forbruk bør barnelege informeres om dette.
 - **Platehemmer:** Gravide med sigdcellesykdom har økt risiko for preeklampsi, og det anbefales oppstart med acetylsalisylsyre 75 mg daglig fra uke 12. Seponeres fra ca. uke 36 for å minimeres blødningsrisiko når kombinert med LMWH tromboseprofylakse
 - **Tromboseprofylakse:** Tromboseprofylakse med lavmolekylært heparin anbefales ved sykehusinnleggelser under svangerskapet. Tromboseprofylakse med LMWH foreslås senest fra uke 28 tom 6 uker pp. Det kan også vurderes oppstart LMWH allerede fra første trimester
- **Støttestrømper** anbefales

Transfusjoner i svangerskap ved sigdcellesykdom

Blodtransfusjon bør ikke gis regelmessig, men vurderes i samråd med fødelege og hematolog. Pasientene har høy risiko for å utvikle allo-blodtypeantistoffer

Aktuelle indikasjoner for transfusjon er:

- Hb < 6 g/dL eller fall i Hb med mer enn 2g/dl fra habitualnivå Fortsette regelmessig transfusjonsprogram før svangerskapet som primær eller sekundær slagprofylakse eller på grunn av annen alvorlig organskomplikasjon
- Før fødsel ved tidligere alvorlige komplikasjoner og blødninger ved tidligere svangerskap Lavere terskel for transfusjon ved flerlinge-svangerskap
- Akutte sigdcellerelatert komplikasjon som akutt slag og akutt chest syndrom
 - anbefales utskiftingstransfusjon
- Klinikk på anemi (dyspnè, tachykardi)

Indikasjoner for utskiftingstransfusjoner:

- Fortsette regelmessig transfusjonsprogram før svangerskapet som primær eller sekundær slagprofylakse eller på grunn av annen alvorlig organskomplikasjon
- Akutte sigdcellerelatert komplikasjon som akutt slag og akutt chest syndrom

Oppfølging i svangerskapet

- Det *foreslås* kontroll hos hematolog og gynekolog i første trimester, deretter månedlig frem til uke 24. Videre *anbefales* tilvekstmålinger hos gynekolog fra uke 24 ca. hver 2-3 uke frem til uke 36, så ukentlig frem til fødsel.
- Kontroller hos hematolog og ved svangerskapspoliklinikken må koordineres. Ved kontrollene bør man sjekke blodtrykket og blodprøver (Hb, leukocytter, trombocytter, HbS-fraksjon, lever- og nyreprøver). Man bør sjekke urinen ved hver kontroll med tanke på preeklampsi og ukentlig med tanke på bakteriuri.
- Det *anbefales* at fødeplan, plan for barselopphold og amming utarbeides tidlig i svangerskapet i et samarbeid mellom hematolog og obstetrikere.

Rundt fødsel

- Det *anbefales* at fødsel planlegges i den grad det er mulig, og det ønskes at pasientene ikke går over termin dato. Sectio på vanlige obstetriske indikasjoner.
- Det *anbefales* at Blodbanken varsles i god tid før fødsel, eller når man planlegger induksjon eller sectio, da det kan ta tid å finne kompatibelt blod til disse pasientene. De må informeres om at dette er en sigdcellepatient og ca. tidspunkt for fødsel, samt hvor mye blod man tenker at pasienten kan trenge. Ny antistofscreening etter avtale med Blodbanken.
- Ved spontan fødselsstart legges pasienten umiddelbart inn og Blodbanken må varsles.

Under selve fødselen

- Pasienten må holdes godt hydrert og varm for å minske risiko for sigdcellekrise.
- Ca. 4 liter væske per døgn iv./per os
- Blodtransfusjon for å få Hb til ca 9 g/dl
- Følge pulsoksymetri, holde SpO₂ > 95 %
- Antibiotikaprofylakse vurderes. Lavere terskel for å starte da pasientene er å anse som aspleniske og utsatt for infeksjoner med spesielt kapselkledd bakterier.

I barseltiden

- Økt risiko for sigdcellekrise.
- Pasienten må holdes godt hydrert og varm og unngå infeksjoner.
- Tromboseprofylakse med lavmolekylært heparin anbefales alle pasienter med sigdcellesykdom fra fødsel til 6 uker postpartum, uavhengig av tidligere profylakse.
- Sigdcellepasientene kan amme, men merk at mange medikamenter frarådes ved amming. Må vurderes sammen med hematolog.

Talassemi og svangerskap

Talassemi er en gruppe genetisk arvelige blodsykdommer som påvirker produksjonen av alfa eller betakjeden til hemoglobin. Talassemiene varierer fra alvorlig transfusjonskrevende tilstander (talassemi major alfa og beta) til ikke transfusjonskrevende tilstander som kan variere i alvorlighetsgrad (talassemi intermedia) og milde tilstander (alfa talassemi minor).

Vi *foreslår* at paret tilbys henvisning til henvises Avdeling for medisinsk genetikk for vurdering av genotyping av barnefar dersom han er av ikke-kaukasiske, for å vurdere risiko for alvorlig talassemi (major) hos barnet.

Vi *anbefaler* pregestasjonell genetisk veiledning hvis begge foreldre er kjente bærere talassemi

Både anemi og organkomplikasjoner knyttet til kronisk jernopphopning kan være en utfordring knyttet til svangerskap hos de mer alvorlige og særlig de transfusjonskrevende talassemiene. Det anbefales at oppfølgingen justeres etter grunn sykdom og maternelle organkomplikasjoner.

Ikke-transfusjonskrevende talassemi

Talassemia minor

Sees med økende hyppighet parallelt med økt innvandring fra Pakistan, India, Øst-Asia og Middelhavsområdet.

Pasientene har typisk påfallende lav MCV, men kun lett eller ingen anemi.

Talassemia minor nødvendiggjør ikke i seg selv spesiell oppfølging i svangerskapet. Ved talassemia minor er Hb normal eller kun lett redusert.

Det *anbefales* å måle Hb rundt uke 28.

Det er viktig å være klar over at talassemi er assosiert med økt jernabsorpsjon så jern skal kun forordnes ved sikker jernmangel.

Det *anbefales* at en kvinne med talassemia minor med uttalt anemi utredes for om det foreligger flere årsaker til anemi.

Talassemia intermedia

Pasienter som vanligvis ikke har behov for transfusjoner, kan trenge dette i svangerskap pga fall i Hb. Man bør etterstrebe Hb verdier på >10 g/dL

Vi foreslår tromboseprofylakse med etter vekt (se kapitel; Trombose, antikoagulasjon og svangerskap til gravide pasienter med talassemia intermedia

Splenektomerte med trombocytose bør vurderes for tillegg av platehemming med Albyl E.

Før svangerskap:

- Genetisk veiledning som angitt ovenfor
- Monitorere jernstatus, optimalisere jernstatus ved jernchelering før svangerskap hvis mulig
- Monitorere hjertefunksjon med ekkokardiografi og sikre optimal behandling ved evt nedsatt funksjon
- Lever og galleprøver
- Folsyretilskudd
- Screene for erytrocyttantistoff (prøve til blodbanken)
- Stopp jernchelering, ACE hemmer, hydroxyurea, luspatercept før påvist graviditet

I svangerskap

- Ferritin måles månedlig
- Kontroller individualiseres – anbefales minimum kontroll hos obstetriker i uke 36 (?) for tilvekst og utarbeidelse av fødeplan
- Legge plan for Fragmin og Albyl rundt fødsel

Under fødsel

- Kontinuerlig fosterovervåkning ved trombocytose eller IUGR

Etter fødsel

- Restart jernchelering etter amming er avsluttet. Deferoxamin er trygt ved amming
- Restart kalsium og D-vitamin
- Restart bisfosfonater etter avsluttet amming

Transfusjonskrevende talassemi

Talassemia major

Svangerskap hos pasienter med transfusjonskrevende talassemi er forbundet med høy risiko.

Optimal oppfølging før, under og etter svangerskap er viktig for å minimere risikoen for mor og barn.

Før svangerskap

- Talassemi major er assosiert med infertilitet
- Pregestasjonell veiledning (hematolog og obstetriker, evt kardiolog, gastroenterolog)
- Partnertesting (dersom bærer 25% sjanse for barn med talassemia major)
- Jernstatus og optimalisering av jernchelering. Bytt evt til deferoxamin før påvist graviditet
- Kartlegging av jernopphopning med MR cor og MR lever hvis ikke nylig utført
- Monitorer hjertefunksjon med ekkokardiografi og EKG
- Leverfunksjon med leverfunksjonsprøver og eventuelt ultralyd
- Bentetthetsmåling hvis ikke nylig utført
- Endokrin status: thyroideastatus, vitamin D, fastende blodsukker
- Ved diabetes: optimalisere glukosekontroll
- Utvidet antistoffscreening (blodbanken)
- Påse at pasienten tar folsyretilskudd
- Pause bisfosfonater, påse at pasienten kontinuerer kalsium og D-vitamin
- Pause hydroxyurea og evt ACE hemmer før påvist graviditet

Under svangerskap

- Transfusjonsmål er pretransfusjons Hb på 10
- Monitorering av hjertefunksjon med ekko cor i hvert trimester hvis alvorlig jernavleiring eller påvist hjertesvikt før svangerskap (proBNP ikke pålitelig)
- Jernchelering: Hvis hjertefunksjonen forverres pga alvorlig jernavleiring kan man vurdere bruk av deferoxamin i 2. og 3. trimester, men i samråd med kardiolog/hematolog/obstetriker.
- Screening for svangerskapsdiabetes i 1 trimester med HbA1c og med OGTT uke 24-28
- Tromboseprofylakse: LMWH i profylaksedose fra 1 evt 2 trimester etter individuell vurdering (splenektomi, trombocytose, tidl VTE, hjertesvikt, immobilisering, overvekt, IVF, dehydrering) og 6 uker postpartum). Splenektomerte med trombocytose bør ha Albyl E i tillegg hvis de ikke allerede bruker dette. Vurderes også hvis de ikke har trombocytose.
- Økt risiko for preeklampsi og hypertensive svangerskapskomplikasjoner
- Folsyre 1 mg x 1 kontinueres gjennom svangerskapet
- Tverrfaglig samarbeid mellom hematolog og obstetriker, evt andre spesialiteter etter behov
- Kontroller individualiseres, minimum UL uke 24, 28, 32 og 36. Risiko for tilveksthemming hos foster (IUGR), PE og preterm fødsel.
- Obstetriker utarbeider fødeplan. Kan føde etter vanlige retningslinjer.

Under fødsel

- Gyldig screening og pretrans og meld fra til blodbank ved repeterte transfusjoner tidligere
- Kontinuerlig fosterovervåkning
- Informer anestesi (osteoporose, bendeformiteter)
- Fødeplan individualiseres

Etter svangerskap

- Deferoxamin kan restartes under amming. Vurderes ved alvorlig jernavleiring
- Tromboseprofylakse kontinueres i 6 uker
- Kalsium og D-vitamin kontinueres, men bisfosfonater pauses til ammingen avsluttes

Referanser

1. Boga C, Ozdogu H. Pregnancy and sickle cell disease: A review of the current literature. Crit Rev Oncol Hematol. 2016;98:364-74.
2. de Montalembert M, Deneux-Tharaux C. Pregnancy in sickle cell disease is at very high risk. Blood. 2015;125(21):3216-7.
3. Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, Ballas SK, Hassell KL, James AH, et al. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. JAMA. 2014;312(10):1033-48.
4. DeBaun MR. Hydroxyurea therapy contributes to infertility in adult men with sickle cell disease: a review. Expert Rev Hematol. 2014;7(6):767-73.
5. Buck J, Davies SC. Surgery in sickle cell disease. Hematol Oncol Clin North Am. 2005;19(5):897-902, vii.
6. Oyedeji CI, Welsby IJ. Optimizing management of sickle cell disease in patients undergoing surgery. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2021;2021(1):405-10.
7. Howard J, Malfroy M, Llewelyn C, Choo L, Hodge R, Johnson T, et al. The Transfusion Alternatives Preoperatively in Sickle Cell Disease (TAPS) study: a randomised, controlled, multicentre clinical trial. Lancet. 2013;381(9870):930-8.
8. Vichinsky EP, Haberkern CM, Neumayr L, Earles AN, Black D, Koshy M, et al. A comparison of conservative and aggressive transfusion regimens in the perioperative management of sickle cell disease. The Preoperative Transfusion in Sickle Cell Disease Study Group. N Engl J Med. 1995;333(4):206-13.
9. Chou ST, Alsawas M, Fasano RM, Field JJ, Hendrickson JE, Howard J, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: transfusion support. Blood Adv. 2020;4(2):327-55.
10. Booth C, Inusa B, Obaro SK. Infection in sickle cell disease: a review. Int J Infect Dis. 2010;14(1):e2-e12.
11. Brunson A, Lei A, Rosenberg AS, White RH, Keegan T, Wun T. Increased incidence of VTE in sickle cell disease patients: risk factors, recurrence and impact on mortality. Br J Haematol. 2017;178(2):319-26.
11. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38715390/>
12. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38181780/>
13. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35928543/>