



# Hæmoglobinopati og graviditet

(ny guideline 2023)

---



# Guidelinegruppen

Glenthøj, Andreas	Overlæge	Hæmatologisk afdeling, Rigshospitalet
Gravholt, Esther	Stud. med.	Hæmatologisk afdeling, Rigshospitalet
Holm, Charlotte	Afdelingslæge	Gynækologisk obstetrisk afdeling, Hvidovre Hospital
Jambang, Sunkary	Reservelæge	Gynækologisk obstetrisk afdeling, OUH
Peytz, Nina	Reservelæge	Gynækologisk obstetrisk afdeling, Roskilde Sygehus
Schmiegelow, Christentze	Afdelingslæge	Gynækologisk obstetrisk afdeling, Hillerød Hospital
Søgaard, Marie	Overlæge	Obstetrisk klinik, Rigshospitalet
Sønderberg Roos, Laura	Overlæge	Afdeling for Genetik, Rigshospitalet
Sørensen, Morten Beck	Overlæge	Gynækologisk obstetrisk afdeling, Herlev Hospital

# Hæmoglobinopatier - guidelinen

- Emneafgrænsning
- Evidensgradering iht. Oxford Centre for Evidence-based Medicine 2009
- Sprogbrug i resume af evidens og rekommandationer iht. DSOGs guidelineekursus
- RCOG Green-top Guideline (Homozygote og delvist for thalassæmi intermedia)
- Præsentation
  - Fokus på thalassæmia minor og seglcellebærer



# Agenda

- Introduktion
  - Hæmoglobinopatier
  - Det danske screeningsprogram
- Konsekvenser for foster/nyfødt (thalassæmi minor og seglcellebærer)
  - Lav fødselsvægt
  - Øvrige komplikationer
- Maternel konsekvenser (thalassæmi minor og seglcellebærer)
  - Anæmi
  - Tromboemboli
  - Placentamedieret sygdom
- Substitutionsbehandling (thalassæmi minor og seglcellebærer)
  - Jern
  - Folinsyre

# Hæmoglobinopatier

- De hyppigste monogene, arvelige sygdomme på verdensplan. Omtrent 7% af verdens befolkning er anlægsbærere for hæmoglobinopati
- Heterozygote bærere er stort set asymptomatiske
- Homozygote risikerer alvorlig kronisk sygdom med nedsat livskvalitet, øget morbiditet og mortalitet til følge

# Hæmoglobin



- Hæmoglobin findes i erythrocytterne og består af 4 proteinkæder (globin)
- Hos normale voksne findes primært hæmoglobintype Hb A, hvor proteindelen består af 2  $\alpha$ -kæder og 2  $\beta$ -kæder ( $\alpha_2\beta_2$ )
- Hos fostre findes primært føtalt hæmoglobin Hb F
- Hæmoglobinopati er en fællesbetegnelse for tilstande, hvor hæmoglobinsyntesen er påvirket

# Thalassæmi – for lidt hæmoglobin

## **Ætiologi**

- Nedsat eller ophørt produktion af  $\alpha$ - og/eller  $\beta$ -globin
- > Ineffektiv erythropoiese + dannelse af ustabile erythrocytter med forkortet levetid -> hæmolytisk anæmi

## **Symptomer**

- Anæmi
- Knoglemarvsekspansion med knogledeformiteter til følge
- Multiorganskade

## **Behandling**

- Blodtransfusioner
- Jernkclering

# Seglcellesygdom – dårlig hæmoglobin

## Ætiologi

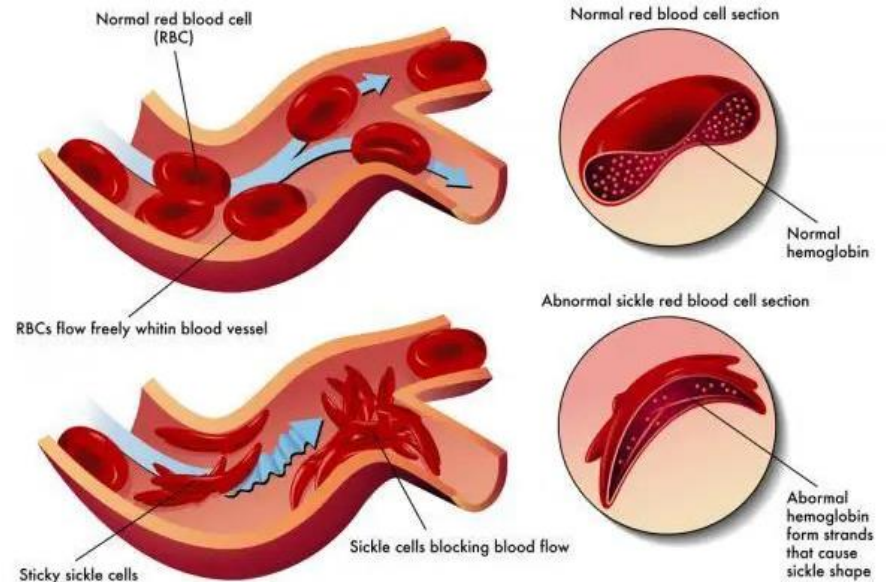
- Mutation i  $\beta$ -globin
- → Fører til deformering af erythrocytterne (sickling) ved lave ilttensioner

## Symptomer

- Hæmolytisk anæmi
- Risiko for blodpropper i de små blodkar
- Seglcellekriser
- Organskade

## Behandling

- Hydroxyurea → øger føtal hæmoglobin
- Antibiotikaproylakse + vacciner (øget infektionsrisiko)
- Smerteterapi

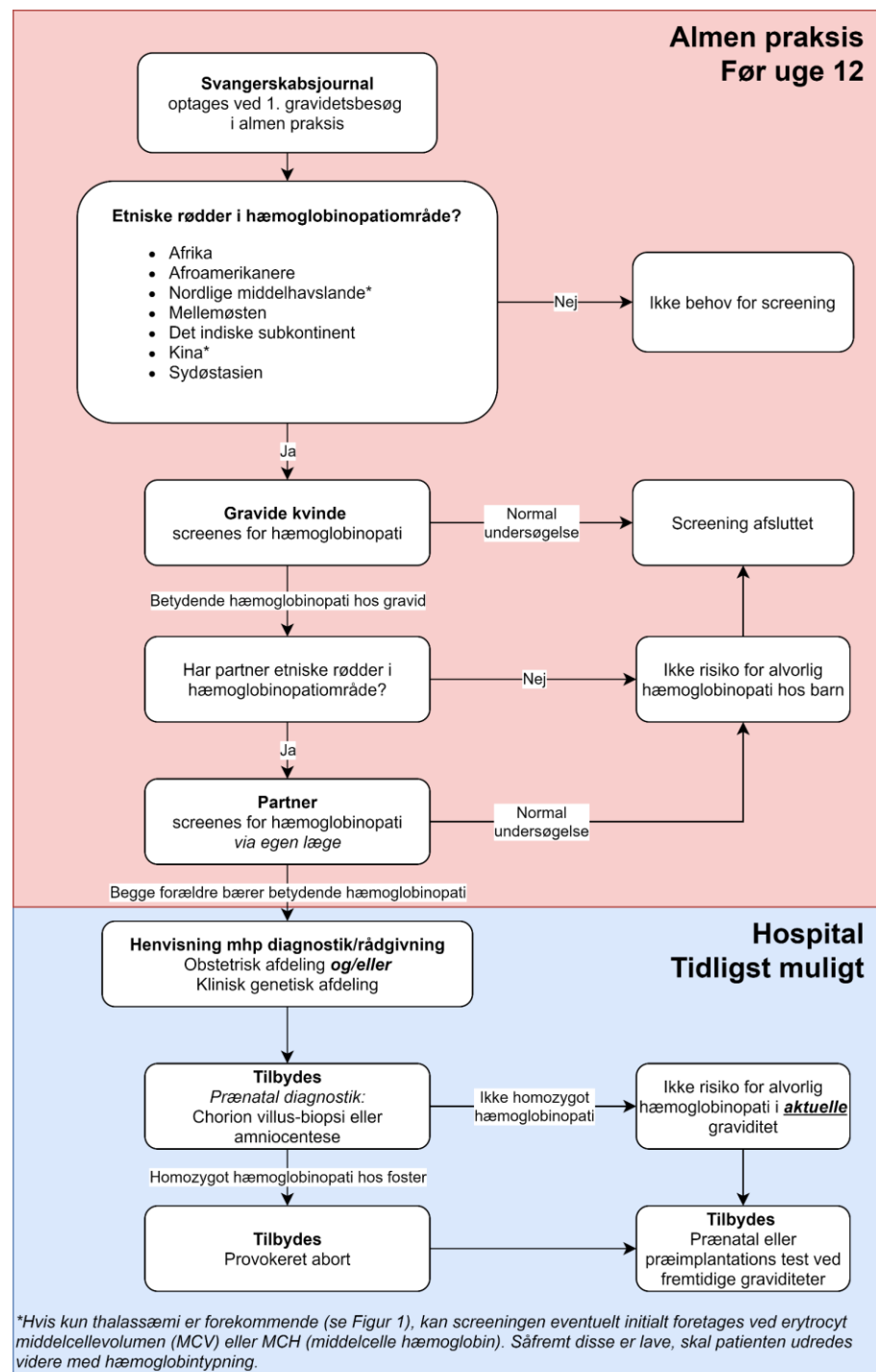




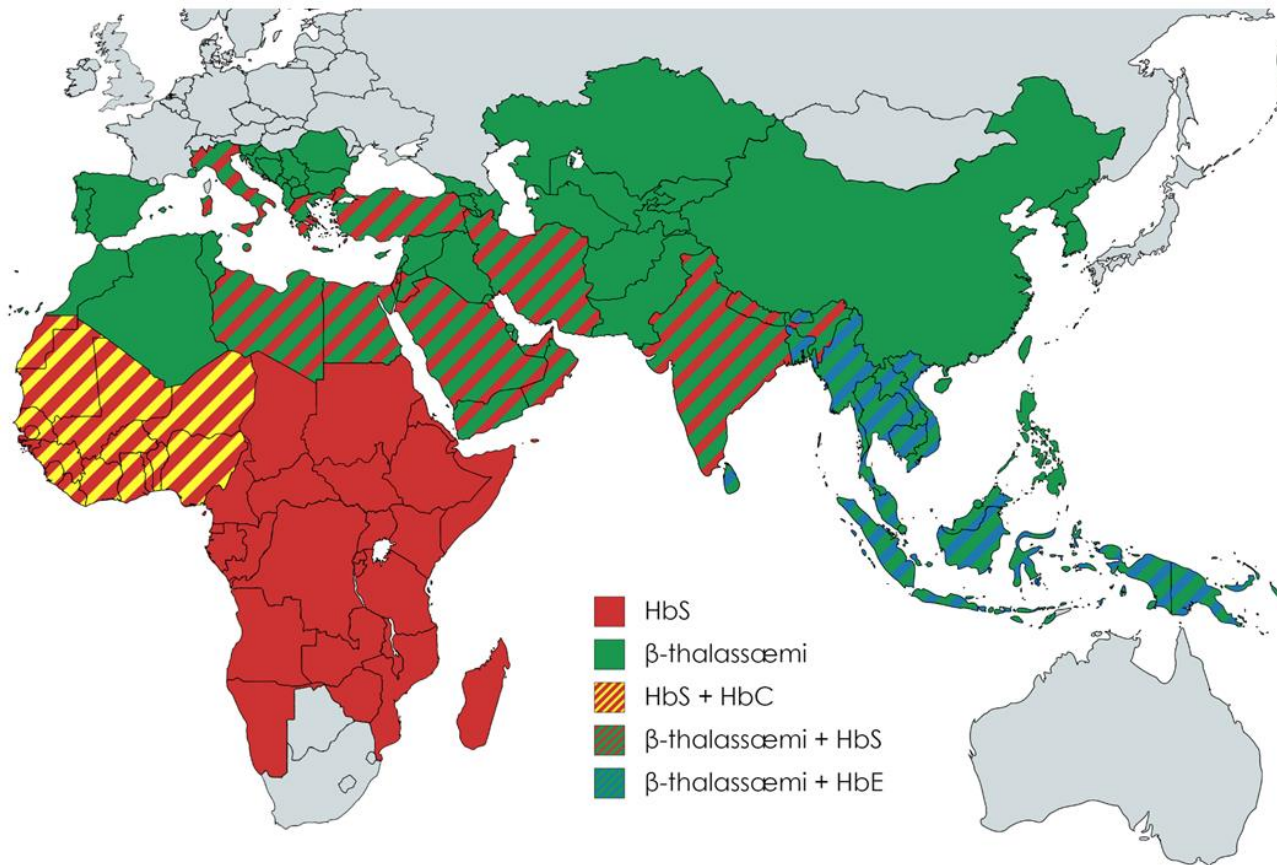
# Hæmoglobinopatier – oversigt i guideline

	<b>Klinisk præsentation</b>	<b>Genetisk ændring</b>
<b>Thalassæmi (α- og β)</b>	<i>Fænotypisk stille bærertilstand (side 23)</i>	Dysfunktion (tab) af <u>et</u> α-gen <sup>1</sup>
	<i>Thalassæmia minor/trait (side 23)</i>	Dysfunktion af <u>et</u> β-gen <sup>2</sup> (heterozygote)
		Dysfunktion (tab) af <u>to</u> α-gener <sup>1</sup>
		Tilstedeværelsen af mutationer i både α-og β-generne i heterozygot tilstand
	<i>Thalassæmia intermedia (side 13)</i>	Dysfunktion af to β-gener <sup>2</sup> (homozygositet eller compound heterozygositet <sup>3</sup> ) (kan klinisk føre til både thalassæmi intermedia eller major)
		Tilstedeværelsen af mutationer i både α-og β-generne (dette kan lede til fænotypisk mildere udtryk end tilstandene hver for sig, da det leder til en bedre balance mellem globinkæderne)
Dysfunktion (tab) af <u>tre</u> α-gener <sup>1</sup> ( <i>HbH sygdom</i> )		
<i>Thalassæmia major (side 8)</i>	Dysfunktion af to β-gener <sup>2</sup> (homozygositet eller compound heterozygositet) (kan klinisk føre til både thalassaemia intermedia og major)	
<i>HbBarts hydrops fœtalis (letalt i fostertilstanden i fravær af intrauterine transfusioner)</i>	Dysfunktion (tab) af alle <u>fire</u> α-gener <sup>1</sup>	
<b>Seglcelle</b>	<i>Seglcelletræk (side 33)</i>	Dysfunktion af <u>et</u> gen <sup>4</sup> (heterozygote individer (genotype AS))
	<i>Seglcellesygdom (side 33)</i>	Dysfunktion af <u>to</u> gener <sup>4</sup> (homozygote individer (genotype SS))
		Dobbelt heterozygote tilstande, hvor HbS nedarves sammen med β-thalassæmi eller en anden hæmoglobinvariant, herunder HbS/β <sup>0</sup> -thalassæmi, HbS/β <sup>+</sup> -thalassæmi og HbSC-sygdom

# Det danske screeningsprogram



# Det danske screeningsprogram



# Det danske screeningsprogram

- Ændret befolkningskomposition øger behovet for screening
- De fleste med etniske rødder uden for Nordeuropa bør screenes for hæmoglobinopati
- Det anslås at kun 1/3 af målgruppen screenes!

# Homozygote og intermedia – i DK

- Estimeret antal kvinder i den fertile alder i DK 2023:
  - <30 kvinder med seglcellesygdom
  - <20 kvinder med beta-thalassæmi major
  - <20 kvinder med thalassæmi intermedia (alfa og beta)

Således få syge gravide i DK som ifølge specialeplanen skal visiteres til afdeling med højt specialiseret funktion

# Konsekvenser for fosteret/nyfødt

## Outcomes:

- Lav fødselsvægt, IUGR, SGA, LBW
- Præterm fødsel
- Perinatale outcome (føtal acidose, lav Apgar, meconium aspiration, neurologiske kompl.)
- Dødfødt/perinatal mortalitet
- Spontan abort



## Litteraturen:

- Ingen randomiserede clinical trials – kun retrospective cohort, enkelte case-control og cross-sectional
- De fleste studier dækkede flere outcomes
- Ingen studier med brug af ultralyd ifht tilvækst
- Flere retrospektive kohorte studier nedgraderet til level 4 bla. pga. manglende definitioner af outcomes, ingen adjusted analyser ved signifikante fund

# Lav fødselsvægt, IUGR, SGA - thalassæmi minor

Antal	Design & Evidens	Sample size (thal vs none)	Fund	Reference
<b>4 studier kun <math>\alpha</math>-thal.</b>	Retrospek. kohorte studier; 2 level 2b 2 level 4	1365 vs 437,382 (1) 163 vs 163 (2) <hr/> 37 vs 136 (3) 590 vs 5925 (4)	<b>Ingen forskel i fødselsvægt (2), SGA (1), macrosomia (1,2), LGA (1)</b> <hr/> <b>Lavere fødselsvægt (3, 4), øget forekomst LBW (3, 4)</b>	Li et al 2021 (1), Lao et al 2001 (2) Mettanda et al 2018 (3), Traisrilip et al 2017 (4)
<b>6 studier kun <math>\beta</math>-thal.</b>	5 retrospe. kohorte, 1 cross-sect studie (3), Alle level 4	21 vs 136 (1) 517 vs 512 (2) 144 vs 142 (3) 677 vs 243,005 (4) 597 vs 1194 (5) 261 vs 15893 (6)	<b>Ingen forskel i fødselsvægt (1, 3), SGA (4,5), IUGR (2), LBW (1)</b> <hr/> <b>Lavere fødselsvægt (4), øget forekomst af IUGR (6) eller LBW (3,5)</b>	Mettanda et al 2018 (1), Amooee et al 2010 (2), Vafaei et al 2022 (3), Adler et al 2021 (4), Charoenboon et al 2015 (5), Sheiner et al 2004 (6)
<b>5 studier: <math>\alpha</math>- og <math>\beta</math>-thal.</b>	4 retrospe. 1ohorte, 1 case-control (1) Alle level 4	712 LBW vs 1868 non-LBW (1) 1288 vs 1305 (2) 124 vs 360 (3) 739 vs 799 (4) 469 vs 348 (5)	<b>Ingen forskel i fødselsvægt (2, 5), SGA (2, 5), IUGR (3, 4), LBW (1, 2, 3, 4, 5)</b>	Valadbeigi et al 2019 (1), Ruangvitilert et al 2023 (2), Kasperek et al 2021 (3), Hanprasertpong et al 2013 (4), Lao et al 1996 (5)

# Lav fødselsvægt, IUGR, SGA - thalassæmi minor

## *Resume af evidens:*

## *Evidensgrad*

Der er sandsynligvis ikke øget forekomst af lav fødselsvægt eller væksthæmning ved $\alpha$ -thalassæmi minor	2b
Det er usikkert om der er øget forekomst af lav fødselsvægt og væksthæmning ved $\beta$ -thalassæmi minor.	5

## *Kliniske rekommandationer:*

## *Styrke*

Der skønnes ikke at være evidens for screening for væksthæmning eller lav fødselsvægt hos gravide med $\alpha$ -thalassæmi minor	B
Der er ikke sikker evidens for en anbefaling om at tilbyde tilvækstscanning til gravide med ved $\beta$ -thalassæmi minor.	D



# Lav fødselsvægt, IUGR, SGA - Seglcellebærere

Antal	Design & Evidens	Sample size (thal vs none)	Fund	Reference
10 studier	Retrospek. kohorte studier; 4 level 2b (1-4) 6 level 4 (5-10)	505 vs 16303 (1) 868 vs 30972 (2) 3019 vs 32724 (3) 87 vs 1998 (4) 24 vs 360 (5) 1645 vs 8743 (6) 210 vs 210 (7) 98 vs 402 (8) <hr/> 54 vs 500 (9) 180 vs 180 (10)	Ingen forskel i fødselsvægt (1), SGA (2, 3, 9), LBW (3, 4, 5, 6, 7, 8), IUGR (5, 6, 7), macrosomia (7) <hr/> Lavere fødselsvægt (10), øget forekomst af IUGR (9, 10) og LGA (1)	Tan 2008 (1), Wellenstein 2019 (2), Tita 2007 (3), Stamilio 2003 (4), Kasperek 2021 (5), Desai 2017 (6), Adeyemi 3006 (7), Abdulsalam 2003 (8), Natu 2014 (9), Taylor 2006 (10)

## Resume af evidens:

## Evidensgrad

Der er sandsynligvis ikke øget forekomst af lav fødselsvægt og væksthæmning ved seglcellebærertilstand.	2b
---------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

## Kliniske rekommandationer:

## Styrke

Der skønnes ikke at være evidens for screening for væksthæmning eller lav fødselsvægt hos gravide med seglcellebærertilstand	B
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---

Outcome		$\alpha$ -thal	$\beta$ -thal	Seglcellebærer
Præterm fødsel/ lavere GA	<b>KONKLUSION</b>	<b>INGEN SAMMENHÆNG (2B)</b>	<b>INGEN SAMMENHÆNG (4)</b>	<b>INGEN SAMMENHÆNG (2B)</b>
	<i>Sammenhæng</i>	<i>1 studie (level 4)</i>	<i>0 studier</i>	<i>2 studier (level 4)</i>
	<i>Ikke sammenhæng</i>	<i>5 studier ( 2 level 2b, 3 level 4)</i>	<i>5 studier (level 4)</i>	<i>5 studier (3 level 2b, 2 level 4)</i>
Dødfødt/ perinatal mortalitet	<b>KONKLUSION</b>	<b>INGEN SAMMENHÆNG (2B)</b>	<b>INGEN SAMMENHÆNG (4)</b>	<b>INGEN SAMMENHÆNG (2B)</b>
	<i>Sammenhæng</i>	<i>1 studie (level 3b)</i>	<i>1 studie (level 3b)</i>	<i>0 studier</i>
	<i>Ikke sammenhæng</i>	<i>4 studier (1 level 2b, 2 level 4)</i>	<i>4 studier (level 4)</i>	<i>To studier (level 2b)</i>
Øvrige perinatale outcomes	<b>KONKLUSION</b>	<b>INGEN SAMMENHÆNG (2B)</b>	<b>INGEN SAMMENHÆNG (4)</b>	<b>IKKE SIKKER EVIDENS FOR/IMOD (4)</b>
	<i>Sammenhæng</i>	<i>1 studie (level 2b) – men kun blandt føtal HbH sygd</i>	<i>0 studier</i>	<i>0 studier</i>
	<i>Ikke sammenhæng</i>	<i>4 studier (1 level 2b, 3 level 4)</i>	<i>4 studier (level 4)</i>	<i>3 studier (level 4)</i>
Spontan abort/ senabort / tidlig IUFD	<b>KONKLUSION</b>			<b>USIKKERT OM SAMMENHÆNG (5)</b>
	<i>Sammenhæng</i>			<i>1 studie (level 4)</i>
	<i>Ikke sammenhæng</i>			<i>2 studier (level 4)</i>

# Maternelle konsekvenser - thalassæmi minor

- Primært søgt efter risiko for anæmi og trombose

Antal	Design & Evidens	Sample size (thal vs none)	Fund	Reference
<b>1 studie kun α-thal.</b>	Retrospek. kohorte studie; level 4	163 vs 163	<b>Lavere hæmoglobin i 3. trimester</b> <b>Øget forekomst af antepartum blødning</b> <b>Øget forekomst af GDM</b>	Lao et al 2001
<b>3 studier kun β-thal.</b>	3 retrospek. kohorte studie; Alle level 4	517 vs 512 (1) 597 vs 1194 (2) 261 vs 15893 (3)	<b>Lavere hæmoglobin i 1. trimester (1,2)</b> <b>Øget risiko for anæmi under graviditet (3)</b> <b>Øget risiko for transfusion (3)</b> <hr/> <b>Ingen forskel i forekomst af ante- el. postpartum blødning (2)</b> <b>Ingen forskel i forekomst af GDM (1)</b>	Amooee et al 2010 (1) Charoenboon et al 2015 (2), Sheiner et al 2004 (3)
<b>3 studier: α- og β-thal.</b>	3 retrospe. kohorte studie; Alle level 4	1288 vs 1305 (1) 739 vs 799 (2) 469 vs 348 (3)	<b>Lavere hæmoglobin i 1. og 3. trimester (1,2)</b> <hr/> <b>Ingen forskel i forekomst af GDM (1,2)</b> <b>Ingen forskel i forekomst af PPH (1,2)</b>	Ruangvilitert et al 2023 (1), Hanprasertpong et al 2013 (2), Lao et al 1996 (3)

# Maternelle konsekvenser - thalassæmi minor

## *Resume af evidens*

## *Evidensgrad*

Der er muligvis øget forekomst af anæmi hos gravide med $\alpha$ - og $\beta$ -thalassæmi minor	4
Det er usikkert om der er øget risiko for transfusionskrævende anæmi blandt gravide med $\alpha$ - og $\beta$ -thalassæmi minor	5
Der er formentlig ikke øget forekomst af ante- eller postpartum blødning blandt gravide med $\alpha$ - og $\beta$ -thalassæmi	4
Det er usikkert om der er en øget risiko for gestationel diabetes hos gravide med $\alpha$ - og $\beta$ -thalassæmi minor	4

# Maternelle konsekvenser - thalassæmi minor

Antal	Design & Evidens	Sample size (thal vs none)	Fund	Reference
1 studie kun $\alpha$ -thal.	Retrospek. kohorte studie; level 4	163 vs 163	Ikke øget risiko for præeklamsi	Lao et al 2001
1 studie kun $\beta$ -thal.	Retrospek. kohorte studie; level 4	597 vs 1194	Ikke øget risiko for præeklamsi	Charoenboon et al 2015
1 studie: $\alpha$ - og $\beta$ -thal. + SST	1 syst. review; level 2b	46 studier	Ikke øget risiko for gest. HT el. præeklamsi	Jans 2010

## Resume af evidens:

Der er sandsynligvis ikke øget forekomst af præeklamsi ved thalassæmi bærertilstand.

## Evidensgrad

2b

# Maternelle konsekvenser - thalassæmi minor

*Kliniske rekommandationer*

*Styrke*

Man bør sandsynligvis screene for anæmi hos gravide med $\alpha$ - og $\beta$ -thalassæmi minor i 1. og 3. trimester	C
Der skønnes ikke af være øget risiko for placentamedieret sygdom (præeklampsi eller gestationel hypertension) ved thalassæmi-bærertilstand	B

# Maternelle konsekvenser - seglcellebærere

- Primært søgt efter risiko for anæmi, blodtransfusion og trombose

Antal	Design & Evidens	Sample size (SCT vs none)	Fund	Reference
<b>2 studier kun seglcelletræk (SCT)</b>	Retrospek. kohorte studie (1); Retrospektivt case control studie (2); level 2b	2.307 vs 22.140 (1) 679 vs 6627 (2)	<b>Lille øget, men ikke signifikant forekomst af VTE (1,2)</b>	Porter et al 2014 (1) Pintova et al 2013 (2)
<b>1 studie SCT (inkl. ikke gravide)</b>	Syst. review; level 2b	4 studier	<b>Signifikant forekomst af VTE</b>	Noubiap et al 2018

*Resume af evidens*

*Evidensgrad*

Der er sandsynligvis en let øget risiko for VTE hos individer med SCT generelt, men der foreligger ikke sufficient evidens til at kunne påvise dette hos gravide

2b

# Maternelle konsekvenser - seglcellebærere

- Primært søgt efter risiko for anæmi, blodtransfusion og trombose

Design & Evidens	Sample size (SCT vs none)	Fund	Reference
1 Retrospek. kohorte studie; level 4	1645 vs 8743	<b>Øget hyppighed af blodtransfusion</b> <b>Ingen øget forekomst af anæmi</b>	Desai et al 2017
1 Retrospek. kohorte studie (1); 1 Prospektivt kohorte (2) Alle level 4	324 vs 4702 (1) 210 vs 210 (2)	<b>Øget forekomst af lavere hæmatokrit (1)</b> <b>Øget forekomst af urinvejsinfektioner (1)</b> <hr/> <b>Ingen øget forekomst af urinvejsinfektioner (2)</b> <b>Ingen øget forekomst af anæmi (2)</b>	Bryant et al 2007 (1) Adeyemi et al 2006 (2)
1 Prospektivt kohorte studie; level 4	98 vs 402	<b>Øget forekomst af anæmi</b> <b>Ikke øget forekomst af ante- eller postpartum blødning</b>	Abdusalam et al 2003



# Maternelle konsekvenser - seglcellebærere

## *Resume af evidens*

## *Evidensgrad*

Det er usikkert om der er en øget risiko for anæmi hos gravide med seglcellebærertilstand sammenlignet med gravide uden seglcelle bærertilstand	4
Der er formentlig ikke øget risiko for ante- og postpartum blødning hos gravide med seglcellebærertilstand.	4
Der er meget sparsom evidens og det kan ikke af- eller bekræftes om der er øget risiko for urinvejsinfektioner ved seglcellebærertilstand	4

# Maternelle konsekvenser - seglcellebærere

*Kliniske rekommandationer*

*Styrke*

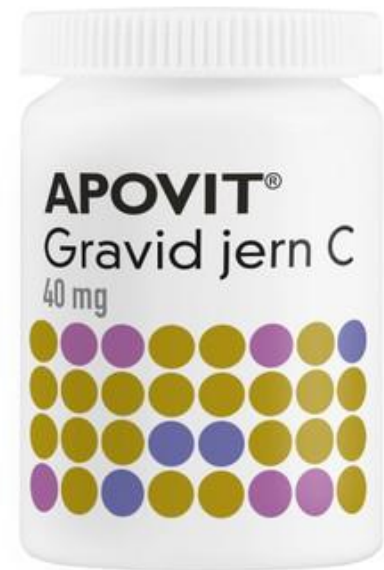
Der er ikke evidens for at anbefale tromboseprofylakse til gravide med seglcellebærertilstand, men man kan overveje om der bør være skærpet opmærksomhed hos gravide med seglcellebærertilstand og andre risikofaktorer	D
Man kan overveje at screene gravide med seglcellebærertilstand for anæmi	D
Der skønnes ikke af være øget risiko for placentamedieret sygdom (præeklampsi/gestationel hypertension) hos gravide med seglcellebærertilstand	B

# Jern-tilskud til heterozygote

- Jernophobning er et alvorlig klinisk problem ved transfusionskrævende thalassæmi major og seglcelle sygdom (homozygot sygdom)
- Hvad med de heterozygote?

## Litteraturen

- Få studier, ældre er medtaget.
- Ingen randomiserede kliniske studier
- Jernmangelanæmi er hyppig
- Ferritin < 30 mcg/L som indikator for jernsubstitution



# Jern-tilskud til heterozygote

## *Resume af evidens:*

	<i>Evidensgrad</i>
Jernmangelanæmi er muligvis en hyppigt forekommende komplikation hos gravide med heterozygot hæmoglobinopati.	5
Risikoen for jern overload hos gravide med heterozygot hæmoglobinopati er muligvis lav baseret på evidens fra få studier	5
For gravide med heterozygot hæmoglobinopati er ferritin muligvis en bedre indikator for behandlingseffekt af jernsubstitution end hæmoglobinkoncentrationen men evidensen er usikker	5

## *Kliniske rekommandationer:*

	<i>Styrke</i>
Det er god klinisk praksis at undersøge gravide med thalassæmi- eller seglcelle bærertilstand med serielle hæmoglobinmålinger og samhørende ferritinværdier (mindst to gange) under graviditeten.	D
Det er god klinisk praksis at måle hæmoglobin og ferritin værdier hos gravide med tidligere jernmangel anæmi og heterozygot thalassæmi tidligt i graviditeten, f.eks ved nakkefoldsscanningen, som et udgangspunkt for substitution og videre undersøgelse	D
Det anbefales at give jerntilskud ved ferritin under 30 mcg/l hos gravide gravide med hæmoglobinopati bærertilstand	D
Det er god klinisk praksis at følge op på behandlingseffekt af jernterapi, herunder evt. behov for iv jern og fosterovervågning, hos gravide hæmoglobinopati bærertilstand. Denne opfølgning kan svare til opfølgning af andre gravide med jernmangelanæmi	D

# Folinsyre-tilskud til heterozygote

- Thalassæmi major og seglcelle sygdom anbefales 5 mg folinsyre prækonceptionelt og hele graviditeten
- Hvad med de heterozygote?

## Litteraturen

- Meget få studier og de fleste ældre
- Ingen randomiserede kliniske studier – kun små retrospektive kohorter og et enkelt case-control



# Folinsyre-tilskud til heterozygote

## Litteraturen

- 5 brugbare studier
- To retrospektive kohortestudier omhandlende folat niveau
- Et case-control studie
- To retrospektive kohortestudier omhandlende risiko for neuralrørsdefekter

### *Resume af evidens:*

### *Evidensgrad*

Gravide med thalassaemi bærertilstand har muligvis et øget behov for folinsyre men evidensen er sparsom.

5

### *Kliniske rekommandationer:*

### *Styrke*

Da der antageligt er et større behov for folinsyre hos gravide med thalassaemi bærertilstand, pga øget erythropoiese, anbefales 5 mg folinsyre dagligt fra før konception og igennem hele graviditeten.

D

# Diskussion

- Screeningsprogram
  - Optimering af programmet via egen læge
- Obstetrisk visitation
  - Forslag tidlig telefonkonsultation
- Hb og Ferritin. Hvem?
- Substitution med jern – afklaring
  - Der er ikke evidens for at fraråde profylaktisk jern (40-50 mg)
  - Hvis de har jernmangelanæmi skal de have jernbehandling!
  - Jernmangel diagnosticeres ud fra ferritin niveau
- Tromboserisiko hos seglcellebærere. DSTH?