

Hæmoglobinopati og graviditet

Forfattere:

Navn:	Stilling:	Arbejdssted:
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	Urologisk afdeling, Herlev hospital
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

COI for arbejdsgruppens medlemmer: Se appendiks 1

Korrespondance:

Charlotte Holm: charlotte.holm.04@regionh.dk.

Status

Første udkast: 31. marts 2023

Diskuteret af Sandbjerg: 28. april 2023

Korrigeret udkast dato:

Endelig guideline dato:

Guideline skal revideres seneste dato:

Indholdsfortegnelse:

Resume af kliniske rekommandationer	2
Forkortelser	6
Indledning	6
Introduktion.....	6
Afgrænsning.....	7
Thalassæmi.....	7
Seglcellesygdom	9
Screening/undersøgelse for hæmoglobinopati og anlægsbærertilstand	9
Organisering/arbejds gange.....	10
Litteratur søgningsmetode.....	11
Evidensgradering	11
Thalassæmi major	11
Thalassæmia intermedia.....	15
Føtale og perinatale konsekvenser (α -thalassæmia intermedia - HbH sygdom).....	15
Føtale og perinatale konsekvenser (β -thalassæmia intermedia)	17
Maternelle konsekvenser -anæmi og trombose (Thalassæmi intermedia (α - og β)).....	19
Placentamedieret sygdom (Thalassæmi intermedia (α - og β))	22
Thalassæmi minor/anlægsbærer tilstand (α - og β).....	23
Føtale og perinatale konsekvenser (Thalassæmi minor/anlægsbærer tilstand (α - og β)).....	23

Maternelle konsekvenser (Thalassæmi minor/anlægsbærer tilstand (α - og β)).....	29
Placentamedieret sygdom (Thalassæmi minor/anlægsbærer tilstand (α - og β)).....	31
Seglcellesygdom	33
Seglcellebærertilstand	38
Føtale og perinatale konsekvenser (Seglcellebærer).....	38
Maternelle konsekvenser -anæmi og trombose (Seglcellebærer)	42
Placentamedieret sygdom (Seglcelle bærer tilstand)	45
Substitutionsbehandling til heterozygote hæmoglobinopatier	48
Folinsyresubstitution (heterozygote hæmoglobinopatier)	48
Jernmangel og jernsubstitution (heterozygote hæmoglobinopatier).....	49
Kodning:	52
Appendix 1: COI for forfattere	53
Appendix 2: Oversigt over endemiske områder	55
Appendix 3: Det danske screeningsprogram – tilpasset fra www.hemoglobin.dk	56
Appendiks 4: Søgeprofiler	57
Appendiks 6: Evidenstabeller	60

Resume af kliniske rekommandationer

Thalassæmia major - Antenatal

Hgb ca. hver 2 uge og ferritin hver 4. uge – varetages af pt's hæmatolog	D
Kardiologisk tilsyn ved GA 28	D
Tilvækstsscanninger hver 4. uge fra GA 24	D
Folsyre 5 mg dagligt gennem hele graviditeten	A
Overvej tromboseprofylakse som ovenfor anført	D
Erythrocyt antistofscreening	D

Thalassæmia major - Intrapartum

Igangsættelse og sectio på vanlig obstetrisk indikation	D
Kontinuerlig CTG anbefales	D
Intravenøs administration af deferroxamin 2 g over 24 timer under fødslen	D
Aktiv håndtering af fødselens 3. stadie mhp. at minimere blodtabet	A

Thalassæmia major - Postpartum

Lavmolekylært heparin i profylaktisk dosis 7 dage efter vaginal fødsel og 6 uger efter sectio	D
---	---

Amning er sikkert, hvis pt er i behandling med deferroxamin (ej med de andre jern-kelørende stoffer)	D
--	---

Thalassæmia intermedia – Føtale konsekvenser

Der skønnes at være evidens for at tilbyde tilvækstscanning til gravide med α -thalassæmi intermedia	B
Der skønnes at være evidens for skærpet opmærksomhed for en let øget risiko for præterm fødsel hos gravide med α -thalassæmi intermedia	B
Det kan overvejes at have skærpet opmærksomhed på en mulig øget risiko for dødsfødsel/perinatal mortalitet ved α -thalassæmi intermedia	C
Der skønnes ikke at være evidens for skærpet opmærksomhed for øvrige negative føtale/perinatale konsekvenser ved α -thalassæmi intermedia.	B

Der er usikkert om man bør tilbyde tilvækstscanning til gravide med β -thalassæmia intermedia	D
Det er ikke sikker evidens for øget opmærksomhed på risiko for præterm fødsel hos gravide med β -thalassæmi intermedia	D
Der er ikke sikker evidens for skærpet opmærksomhed for øvrige negative føtale/perinatale konsekvenser ved β -thalassæmia intermedia	D

Thalassæmia intermedia – Maternelle konsekvenser

Gravide med thalassæmia intermedia bør sandsynligvis have kontrolleret hæmoglobin med 2 ugers intervaller i graviditeten	D
Regelmæssige transfusioner skal muligvis overvejes hos gravide med α - og β -thalassæmi intermedia ved betydende faldende hæmoglobin og/eller tiltagende subjektive symptomer på anæmi eller stagnerende fostertilvækst. Plan bør lægges i samråd med hæmatolog.	D
Kvinder med thalassæmi intermedia, som er asymptomatiske og har normal fostertilvækst, bør have en plan i journalen for, hvornår evt. transfusioner skal påbegyndes. Plan bør lægges i samråd med hæmatolog.	D
Kvinder med β -thalassæmi intermedia, som er splenektomerede eller har trombocytose (> 600), bør formentlig anbefales magnylprofylakse	D
Kvinder med β -thalassæmi intermedia, som er splenektomerede og har trombocytose (> 600), bør formentlig anbefales lavmolekylært heparin i profylaktisk dosis og magnylprofylakse	D
Lavmolekylært heparin i profylaktisk dosis bør formentlig anbefales ved hospitalsindlæggelse/immobilisering.	D
Der bør formentlig anbefales lavmolekylært heparin postpartum 7 dage efter vaginal fødsel, og 6 uger efter sectio	D

Der er ikke evidens for øget risiko for placentamedieret sygdom (præeklampsi/gestationel hypertension) ved α - eller β -thalassæmia intermedia	C
---	---

Thalassæmia minor/anlægsbærer – Føtale konsekvenser

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

Det skønnes ikke nødvendigt med skærpet opmærksomhed for risiko for præterm fødsel ved α -thalassæmi minor	B
Det skønnes ikke nødvendig med skærpet opmærksomhed på negative føtale/perinatale konsekvenser hos gravide med α -thalassæmia minor.	B
Det skønnes ikke nødvendigt med skærpet opmærksomhed på risiko for dødsfødsel eller perinatal mortalitet ved α -thalassæmi minor.	B
Der er ikke sikker evidens for en anbefaling om at tilbyde tilvækstscanning til gravide med ved β -thalassæmi minor.	D
Det er formentligt ikke nødvendigt med skærpet opmærksomhed for præterm fødsel ved β -thalassæmi minor	C
Det er formentligt ikke nødvendig med skærpet opmærksomhed på negative føtale/perinatale konsekvenser hos gravide med β -thalassæmia minor.	C
Det er formentligt ikke nødvendigt med skærpet opmærksomhed på risiko for dødsfødsel eller perinatal mortalitet ved β -thalassæmi minor.	C

Thalassæmia minor/anlægsbærer – Maternelle konsekvenser

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

Seglcellesygdom – Antenatalt

Anbefaling af 5 mg folinsyre dagligt prækonceptionelt og gennem hele graviditeten	D
Anbefaling af 150 mg magnyl dagligt fra GA 12 grundet øget risiko for præeklampsi	D
Undgå faktorer, der kan udløse seglcellekriser såsom ekstreme temperaturer, dehydrering og udmattelse	D
Hyperemesis kan medføre dehydrering og dermed seglcellekrise, hvorfor kvinder med seglcellesygdom skal henvende sig ved hyperemesis, så det kan afhjælpes bedst muligt	D
Kun jerntilskud hvis der er jernmangel (lav ferritin)	D
Rutinemæssige blodtransfusioner anbefales ikke under graviditeten	A
Erythrocyt antistofscreeningstest hvis tidligere transfusioner	D

Seglcellesygdom – Intrapartum

Kan stile mod vaginal fødsel med igangsættelse ved GA 38+0	D
Sectio kun på obstetrisk indikation	D
Undgå udmattelse og dehydrering under fødslen	D
CTG under fødsel anbefales	D

Regional anæstesi anbefales ved sectio	D
--	---

Seglcellesygdom - Postpartum

Oprethold saturation > 94% og sikre god hydrering	D
Lavmolekylært heparin 7 dage postpartum efter vaginal fødsel og 6 uger efter sectio	D

Seglcellebærer – Føtale konsekvenser

Der skønnes ikke at være evidens for screening for væksthæmning eller lav fødselsvægt hos gravide med seglcellebærertilstand	B
Det skønnes ikke nødvendigt med skærpet opmærksomhed for præterm fødsel hos gravide med seglcellebærertilstand	B
Der skønnes ikke af være grund til at anbefale skærpet opmærksomhed på risiko for dødsfødsel ved seglcellebærertilstand.	B
Der foreligger ikke sufficient evidens for eller imod om der er behov for skærpet opmærksomhed på risiko for abort eller tidlig intrauterine fosterdød ved seglcellebærertilstand	D
Det formentligt ikke nødvendigt med skærpet opmærksomhed på risiko for negative/perinatale konsekvenser ved seglcellebærertilstand	C

Seglcellebærer – Maternelle konsekvenser

Man kan overveje at screene gravide med seglcellebærertilstand for anæmi	D
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
Der skønnes ikke af være øget risiko for placentamedieret sygdom (præeklampi/gestationel hypertension) hos gravide med seglcellebærertilstand.	B

Substitutionsbehandling af gravide med hæmoglobinopati bærertilstand

Da der antageligt er et større behov for folinsyre hos gravide med thalassæmi bærertilstand, pga øget erythropoiese, anbefales 5 mg folinsyre dagligt fra før konception og igennem hele graviditeten.	D
Det er god klinisk praksis at undersøge gravide med thalassæmi- eller seglcelle bærertilstand med serielle hæmoglobinmålinger og samhörørende ferritinverdier (mindst to gange) under graviditeten.	D
Det er god klinisk praksis at måle hæmoglobin og ferritin verdier 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
--	---

Forkortelser

SCD	Seglcellesygdom
SCT	Seglcellebærer
SGA	Small for gestational age
LBW	Low birth weight
IUGR	Intrauterin growth restriction
PROM	Primary rupture of membranes
NICU	Neonatal intensive care unit
GDM	Gestationel diabetes
ACS	Acute chest syndrome
VTE	Venøs tromboemboli
DVT	Dyb venetrombose
PPROM	Premature rupture of membranes
HbH-CS	HbH-constant spring
HbH-del	HbH-deletion disease
GDM	Gestationel diabetes

Indledning

Introduktion

Hæmoglobinopatier er de hyppigste monogene, arvelige sygdomme på verdensplan, med en høj prævalens i Afrika/Mellemøsten, hvor sygdomsgruppen er samfundsmæssigt særdeles omkostningstung. I takt med øget indvandring fra endemiske områder, ses dette i stigende grad også i ikke-endemiske lande såsom Danmark.

Heterozygote bærere er stort set asymptomatiske. Homozygote, compound heterozygote (bærere af to forskellige varianter i det samme gen) og dobbelt heterozygote (bærere af to forskellige hæmoglobinopatier f.eks. samtidig seglcellebærer og β -thalassæmi bærer) risikerer dog alvorlig kronisk sygdom med nedsat livskvalitet, øget morbiditet og mortalitet til følge.

Hæmoglobin består af fire globinkæder; to α -kæder og to β -kæder, hver tilknyttet en hæmgruppe. Ved thalassæmier er dannelsen af globinkæder kompromitteret som følge af genetisk ændring. Dette giver ubalance mellem α - og β -globinkæder, hvilket leder til nedsat erythropoiesis og/eller dannelse af ustabile erythrocytter med forkortet levetid. Ved seglcellesygdom (SCD) giver genetiske ændringer funktionelt abnorme β -globinkæder og dermed abnormt hæmoglobin (hæmoglobinvariant HbS).

I det danske screeningsprogram for hæmoglobinopatier undersøges for α -, og β -thalassæmier samt for de vigtigste hæmoglobinvarianter (HbS, HbC, HbD, HbE, HbO).

Afgrænsning

I denne guideline beskriver vi føtale og maternelle risici, behandling og opfølgning af både heterozygote og homozygote gravide med en hæmoglobinopati. Vi begrænser os til de hyppigste hæmoglobinopatier, α -, og β -thalassæmi og seglcellesygdom.

Thalassæmi

α/β -globinkæde-ubalance forårsager nedsat erytropoiese og/eller ekstravaskulær hæmolyse grundet frigørelse af de beskadigede erythrocytter samt forstadier til disse, resulterende i anæmi. Hertil kan tilkomme knoglemarvseksansion med knogledeformiteter til følge samt multiorganskade.

Klinisk inddeles thalassæmierne i minor (inklusive stille bærertilstand ved α -thalassæmi), intermedia og major. Fænotypen afhænger primært af hvor mange af funktionelle gener der er påvirket.

Sammenhængen mellem genetiske ændringer og klinisk udtryk fremgår af Tabel 1.

Tabel 1 Sammenhæng mellem genotype og fænotype ved thalassæmi og seglcellesygdomme

	<i>Klinisk præsentation</i>	<i>Genetisk ændring</i>
<i>Thalassæmi (α- og β)</i>	<i>Fænotypisk stille bærertilstand (side 23)</i>	Dysfunktion (tab) af <u>et</u> α-gen ¹
	<i>Thalassæmia minor/trait (side 23)</i>	Dysfunktion af <u>et</u> β-gen ² (heterozygote)
		Dysfunktion (tab) af <u>to</u> α-gener ¹
		Tilstedeværelsen af mutationer i både α- og β-generne i heterozygot tilstand
	<i>Thalassæmia intermedia (side 13)</i>	Dysfunktion af <u>to</u> β-gener ² (homozygositet eller compound heterozygositet ³) (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 ¹ (<i>HbH sygdom</i>)
<i>Thalassæmia major (side 8)</i>	Dysfunktion af <u>to</u> β-gener ² (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 ¹	
<i>Seglcelle</i>	<i>Seglcelletræk (side 33)</i>	Dysfunktion af <u>et</u> gen ⁴ (heterozygote individer (genotype AS))
	<i>Seglcellesygdom (side 33)</i>	Dysfunktion af <u>to</u> gener ⁴ (homozygote individer (genotype SS))
		Dobbelt heterozygote tilstande, hvor HbS nedarves sammen med β-thalassæmi eller en anden hæmoglobinvariant, herunder HbS/β ⁰ -thalassæmi, HbS/β ⁺ -thalassæmi og HbSC-sygdom

¹α-thalassæmi: Der er typisk tale om deletioner som forårsager tab af et eller begge af generne for α-globin (nabogenerne *HBA1* og *HBA2* på kromosom 16), som igen kan optræde på det ene eller begge af personens kromosom 16. ²β-thalassæmi: Der er oftest tale om punktmutationer i *HBB*-genet. Mutationerne angives som β⁰/β⁺ afhængigt af om mutationen fører til komplet ophør af dannelse af β-globin eller blot til nedsat dannelse af β-globin. ³Compound heterozygot: bærer af to forskellige varianter på hver sin kopi af det samme gen. ⁴Seglcellesygdom: Skyldes oftest punktmutation Glu6Val i β-globulinkædegenet. Dette medfører dannelsen af seglcellehæmoglobin (HbS) i stedet for hæmoglobin A1

Thalassæmi behandles med transfusioner efter behov, samt jernkelering.

β -thalassæmia major:

- Behandling ikke-gravid: Blodtransfusioner og jernkelerende behandling.
- Ofte splenektomeret, specielt hvis de har boet steder med dårlig tilgængelighed til blodtransfusioner. Benyttes sjældent ellers.

Behandlingen af thalassæmia major er forbedret over de senere år i kraft af forbedrede transfusionsregimer og jernkelerende terapi samt bedre behandling af de komplikationer, der kan følge med sygdommen. Dette gør, patienterne bliver ældre end tidligere og har færre komplikationer. Dette ændrer patienternes adfærd og langtidsplanlægning, hvilket også kan involvere ønsket om børn (1). I Danmark har vi fortsat at gøre med en meget lille patientgruppe, men de er der, hvorfor det er vigtigt at vide, hvordan de skal rådgives og behandles.

Seglcellesygdom

Seglcellesygdom (SCD) betegner tilstande med mutation i begge β -globingener, dermed homozygositet for HbS (punktmutationen Glu6Val) eller dobbelt heterozygositet for HbS samtidigt med anden mutation i β -globingenet (f.eks. β -thalassæmi eller andre varianter). SCD fører til deformering af erythrocytterne (sickling), ved lave ilttensioner.

Personer som er heterozygote for HbS betegnes som havende seglcelletræk - en tilstand, der i reglen ikke medfører kliniske komplikationer.

SCD har sin oprindelse i Afrika syd for Sahara og Mellemøsten, hvorfor det primært ses hos personer, der stammer fra Afrika, Caribien, Mellemøsten, dele af Indien, Middelhavslandene, og Amerika (3, 4).

I Nordeuropa er SCD fortsat en sjælden sygdom, men grundet øget migration er antallet af patienter steget (ca. 100 personer i Danmark i 2022).

Sickling resulterer i hæmolytisk anæmi og risiko for blodpropper i de små blodkar med vasookklusion til følge. Vasookklusion leder dels til vasookklusive kriser med behov for intensiv smertebehandling og kan forårsage organskade. Seglcellesygdom behandles typisk med folatsubstitution, hydroxyurea (øger den føtale hæmoglobin postnatalt), blodtransfusioner, samt med smertelindring under vasookklusive kriser (seglcellekriser) og antibiotika samt vacciner i de første leveår grundet øget infektionsrisiko. Knoglemarvstransplantation er eneste kurative behandling og overvejes ved egnet (søskende)donor og alvorlig fænotype.

Screening/undersøgelse for hæmoglobinopati og anlægsbærertilstand

I takt med stigende indvandring til Danmark fra endemiske områder er antallet af screeningsundersøgelser steget fra knap 1.000 i midten af 00'erne til nu mere end 5.000 undersøgelser for hæmoglobinopati i Danmark. Hovedparten er led i screeningsprogrammet for gravide (5). Der identificeres årligt ca. 10 risikograviditeter (begge parter bærer hæmoglobinopati som samlet kan føre til alvorlig sygdom), som fører til prænatale undersøgelser.

Detaljer om screeningsprogrammet: Se www.hemoglobin.dk

Det danske screeningsprogram:

I Danmark har der siden 1995 været tilbud om screening for hæmoglobinopatier til gravide med etniske rødder i Afrika, Mellemøsten, Middelhavsområdet, Det indiske subkontinent og Sydøstasien (se geografisk oversigt figur 1, appendix 2). Det sker bedst prækonceptionelt eller ved første graviditetsundersøgelse hos den praktiserende læge, hvis der *ikke* foreligger en tidligere

undersøgelse herfor. Hvis den gravide er bærer af en hæmoglobinopati, tilbydes undersøgelse af faderen, såfremt han også kommer fra ét af ovennævnte steder og ikke tidligere er undersøgt.

Hvis begge forældre er bærere af en hæmoglobinopati, tilbydes de genetisk rådgivning og prænatal diagnostik (se flowchart over det danske screeningsprogram figur 2, appendix 3).

Screeningsanalysen udføres af Dansk Rødt Blodcelle Center på Rigshospitalet og på Afdeling for Blodprøver og Biokemi på Aarhus Universitetshospital. En undersøgelse fra 2009 viste desværre at kun omkring en tredjedel af målgruppen blev screenet (6).

Screening inden graviditet:

For at give parrene flest mulige reproduktive muligheder er det optimalt at screening sker så tidligt som muligt, gerne allerede inden graviditet. Der er forskellige lejligheder hvor screening for hæmoglobinopati kan tages op med de relevante par:

- Prækonceptionel samtale ved egen læge. Se Sundhedsstyrelsens anbefalinger for svangreomsorg (7)
- Ifm. fertilitetsbehandling eller fertilitetsrådgivning enten på private eller offentlige fertilitetsklinikker
- Ved opfølgning på tidligere graviditet: Ved kendt risiko, fx fødsel/abort af barn med hæmoglobinopati
- Ifm. familieudredning: Ved kendt hæmoglobinopati (eller anlægsbæretilstand) i familien

Organisering/arbejdsgange

Praktiserende lægers opgave:

- Tilbyde prækonceptionel samtale
- Tilbyde screening for hæmoglobinopati til relevante kvinder/par, både prækonceptionelt og ved 1. svangreundersøgelse (7)

Obstetrisk visitation opgave:

- Gennemgå svangrejournale
 - Tidlig lægekonsultation (evt. telefonsamtale) ved ukendt partnerstatus
- Henvisning til afdeling med højtspecialiseret funktion
 - Thalassæmia major og intermedia
 - Seglcellesygdom (SCD) men *ikke* seglcellebærere (SCT)
 - Transfusionskrævende hæmoglobinopati

Klinisk genetisk afdeling:

- Rådgive 1. gradsslægtninge til kendte anlægsbærere for hæmoglobinopati (inden graviditet)
- Rådgive par med kendt risiko for at få barn med hæmoglobinopati om reproduktive muligheder, fx prænatal diagnostik og ægsortering
- Der findes klinisk genetiske afdelinger på Rigshospitalet, Roskilde Universitetshospital, Odense Universitetshospital, Vejle Sygehus, Skejby sygehus, Aalborg Universitetshospital (8)

Fertilitetsklinikkens opgave:

- Være opmærksomme på den etniske oprindelse af de par de behandler, og bestille/tilbyde screening til gravide med etnisk oprindelse udenfor Nordeuropa

Referencer:

1. Carlberg KT, Singer ST, Vichinsky EP. Fertility and Pregnancy in Women with Transfusion-Dependent Thalassemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2018 Apr;32(2):297-315. doi: 10.1016/j.hoc.2017.11.004. PMID: 29458733.
2. Pauling L, Itano HA, Singer SJ et al. Sickle cell anaemia a molecular disease. *Science* 1949; 110:543-8.
3. Stuart MJ, Nagel RL. Sickle cell disease. *Lancet* 2004;364:1343–60.
4. Weatherall D, Akinyanju O, Fucharoen S, Olivieri N, Musgrove P. Inherited disorders of haemoglobin. In: Jamison DT, Breman JG, Measham AR, Alleye G, Claeson M, Evans DB, et al., editors. *Disease Control Priorities in Developing Countries*. Second edition. Washington, DC: The World Bank and New York, NY: Oxford University Press; 2006. p. 663–80.
5. Hansen DL, Glenthøj A, Möller S et al. Prevalence of congenital hemolytic disorders in Denmark, 2000-2016. *Clin Epidemiol* 2020;12:485-95
6. Hvas AM, Ehlers L, Møller HJ. Screening af gravide indvandrere for hæmoglobinopati – en medicinsk teknologivurdering. Sundhedsstyrelsen, Monitorering og Medicinsk Teknologivurdering, 2009
7. https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2021/Anbefalinger-svangreomsorgen/Svangreomsorg-2022-ny.ashx?sc_lang=da&hash=F89081C3D9BCBF3367F0098F1961FF89
8. Specialeplan for Klinisk Genetik: https://sst.dk/-/media/Viden/Specialplaner/Specialeplan-for-klinisk-genetik/Specialevejledning-for-Klinisk-genetik-den-14-februar-2023-_D10162002_.ashx?sc_lang=da&hash=C8DB8ED47B1E5CB5F2545938B3AEEA76

Litteratur søgningsmetode

Litteratursøgning afsluttet dato: November 2022

Databaser der er søgt i: Pubmed, international guideline (RCOG, Sickle Cell Society)

Søgetermer: Der henvises til Appendix 4 for litteratursøgningsmetoder for de enkelte afsnit.

Tidsperiode: Studier publiceret før 1990 kun inkluderet ved manglende senere evidens

Sprogområde: Dansk og engelsk

Evidensgradering

Der anvendes Oxford kriterier (2009) for evidensgradering

Emneopdelt gennemgang

Thalassæmi major

I Danmark læner hæmatologerne og de obstetrikere, der beskæftiger sig med denne lille gruppe kvinder, sig i vid udstrækning op af RCOG's Green-top guideline No. 66 omhandlende "Management of Beta Thalassaemia in Pregnancy" (1). Det er også den, der ligger til grund for nedenstående anbefalinger, da litteraturen på dette område er sparsom og primært består af retrospektive kohorte studier eller case series. Der er derudover søgt på pubmed på engelsk 'Thalassemia major and pregnancy' op til dags dato.

Prækonceptionelt

Det er af stor betydning, at den jernkelerende behandling er optimal forud for graviditet. Studier viser, at dette kan reducere organskade samt afhjælpe jernaflejring i hjertet og på lang sigt nedsætte risikoen for endokrine sygdomme og hjerteproblemer (2-7).

Jernkelerende behandling anbefales ikke i graviditeten og ikke op til 3 måneder inden opnået graviditet – fraset deferroxamine, som kan bruges under evt. fertilitets behandling og i 2 og 3 trimester, men ikke i 1 trimester (8-10). Skal altså pauseres straks fra erkendt graviditet. Det er en pumpe behandling, og pt skal gå med pumpen mange timer i træk. Dette kan fint foregå i hjemmet, men nedsat compliance kan forekomme på den baggrund.

Der ses ofte nedsat fertilitet grundet nedsat hypofysefunktion på baggrund af jernaflejringer som følge af hyppige blodtransfusioner hos patienter med thalassæmi major. Ved graviditetsønske er det derfor en god ide hurtigt at henvise dem til fertilitetsbehandling i stedet for at afvente spontan konception, som oftest ikke vil være mulig, og som vil medføre en u hensigtsmæssig periode uden jern-kelerende behandling.

Hyppige tilstande grundet jernaflejringer, man skal være opmærksom på i graviditet/prækonceptionelt mhp at få optimeret behandlingen:

- Diabetes
- Hypothyroidisme
- Osteoporose (optimer D-vitamin inden graviditet)
- Risiko for kardiomyopati (skal ses af kardiolog prækonceptionelt). Der anbefales ekkocardiografi, EKG og MR T2* af hjerte (og lever), så man kan ved, om kvindens hjerte status er forenelig med graviditet samt har kendskab til sværhedsgraden af evt jern-relateret kardiomyopati. Arytmier ses primært hos ældre patienter, der tidligere har haft udtalt jern-aflejring i hjertet.
- Undersøge omfanget af jernaflejringer i leveren. Der anbefales MR T2* af lever (og hjerte) for at vurdere jernkoncentrationen i leveren. Desuden anbefales UL af lever, galdeblære og milt for at se efter cholecystolithiasis, cirrose eller transfusionsrelateret hepatitis.
- Tjek hepatitis B og C status.
- Erythrocyt antistofscreen test, da 16,5% (ref. 11) har erythrocytantistoffer grundet talrige transfusioner. Bør tages både hos egen læge ved den tidlige graviditetsundersøgelse samt gentages ved GA 25, såfremt den første screening var negativ.

Patient og partner skal tilbydes genetisk vejledning og undersøgelse af vir for thalassæmi status, hvis han kommer fra en risiko population.

Hvis pt er splenektomeret: penicillin profylakse + vaccination for pneumokokker og hæg inf type B
Anbefaling af 5 mg folsyre dagligt prækonceptionelt 3 måneder forud for forventet konception (12-13) og gennem hele graviditeten.

Kliniske rekommandationer:

	<i>Styrke</i>
Optimering i jernkelerende behandling prækonceptionelt	B
Kontrol af de organer der kan være jernaflejringer i for at sikre optimering prækonceptionelt	B
Erythrocyt antistofscreen test	D

Folinsyre 5 mg dagligt 3 mdr prækonceptionelt	A
---	---

Antenatalt

Skal følges tæt i graviditeten af obstetriker og hæmatolog på afdeling med højt specialiseret funktion indenfor dette område

RCOG anbefaler, disse patienter ses månedligt indtil GA 28 og herefter hver 14 dag – NB! Skal da have målt hgb ca. hver 2 uge og ferritin ca. hver 4 uge. Planen tilpasses patientens vanlige transfusionsinterval i samarbejde mellem obstetriker og hæmatolog.

Kardiologisk tilsyn ved GA 28 hos alle.

Kontrolprogrammet må derudover tage hensyn til hvilke følgesygdomme, kvinden har (diabetes, hypothyreose, hjerteproblemer etc).

Tilvækstscanninger hver 4. uge fra GA 24, da svær anæmi kan afficere fostertilvæksten (14).

Thalassæmi major transfunderes til prætransfusionsniveau på hgb $\geq 6,2$ mmol/l, hvilket er en smule over det vanlige mål (15). Dette varetages af hæmatolog.

Erythrocyt antistofscreen test, da 16,5% (11) har erythrocytantistoffer grundet talrige transfusioner.

Bør tages både hos egen læge ved den tidlige graviditetsundersøgelse samt gentages ved GA 25, såfremt den første screening var negativ

Tromboseprofylakse

Kvinder med thalassæmi har en protrombotisk tendens grundet tilstedeværelsen af abnorme fragmenter af røde blodceller, specielt hvis de er splenektomeret. De abnorme fragmenter kombineret med trombocytose medfører en øget risiko for venøse tromber.

Kvinder med thalassæmi, som er splenektomeret eller har trombocytose (> 600), anbefales magnyl 75 mg/dag.

Kvinder med thalassæmi, som er splenektomeret og har trombocytose (> 600), anbefales lavmolekylært heparin i profylaktisk dosis og magnyl 75-150 mg/dag

Lavmolekylært heparin i profylaktisk dosis anbefales også ved hospitalsindlæggelse/immobilisering hos alle gravide med thalassæmi major

Den jern-kelerende behandling skal individualiseres og ligger hos hæmatologerne. Som tidligere anført er brug af desferal-pumpe sikker i 2 og 3 trimester.

Kliniske rekommandationer:

	Styrke
Hgb ca. hver 2 uge og ferritin hver 4. uge – varetages af pt's hæmatolog	D
Kardiologisk tilsyn ved GA 28	D
Tilvækstscanninger hver 4. uge fra GA 24	D
Folsyre 5 mg dagligt gennem hele graviditeten	A
Overvej tromboseprofylakse som ovenfor anført	D
Erythrocyt antistofscreen test	D

Intra-partum

Igangsættelse følger de nationale retningslinjer.

Thalassæmi i sig selv er ikke indikation for sectio.

Hvis patienten har irregulære erytrocyt-antistoffer, skal der bestilles forlig på 2 portioner til patienten.

Kontinuerlig CTG anbefales.

RCOG anbefaler intravenøs administration af deferrioxamin 2 g over 24 timer under fødslen (desferal).

Desuden anbefales aktiv håndtering af fødselens 3. stadie mhp. at minimere blodtabet.

Kliniske rekommandationer:

Styrke

Igangsættelse og sectio på vanlig obstetrisk indikation	D
Kontinuerlig CTG anbefales	D
Intravenøs administration af deferrioxamin 2 g over 24 timer under fødslen	D
Aktiv håndtering af fødselens 3. stadie mhp. at minimere blodtabet	A

Post-partum

Høj risiko for venøs tromboembolisme, hvorfor der anbefales lavmolekylært heparin postpartum (15, 18-19). RCOG anbefaler 7 dage efter vaginal fødsel, og 6 uger efter sectio. Dette bygger på evidens grad 4, så ikke høj evidens, men god klinisk praksis/evidens niveau D. Desuden anbefales naturligvis støttestrømper.

Amning er sikkert. Deferrioxamin udskilles i brystmælk, men absorberes ikke oralt og er derfor ikke skadelig for den nyfødte.

Kliniske rekommandationer:

Styrke

Lavmolekylært heparin i profylaktisk dosis 7 dage efter vaginal fødsel og 6 uger efter sectio	D
Amning er sikkert, hvis pt er i behandling med deferrioxamin (ej med de andre jern-kelerende stoffer)	D

Referencer:

1. Management of Beta Thalassaemia in Pregnancy. RCOG: Green-top Guideline No. 66. March 2014.
2. Sorrentino F, Maffei L, Caprari P, Cassatta R, Dell'Anna Donatella, Materazzi S et al. Pregnancy in Thalassaemia and Sickle Cell Disease: The Experience of an Italian Thalassaemia Center. Front Mol Biosci. 2020; 7: 16.
3. Alpendurada F, Smith GC, Carpenter JP, Nair SV, Tanner MA, Banya W, et al. Effects of combined deferiprone with deferoxamine on right ventricular function in thalassaemia major. J Cardiovasc Magn Reson 2012;14:8.
4. Pennell D, Porter JB, Cappellini MD, Li CK, Aydinok Y, Lee CL, et al. Efficacy and safety of deferiasirox (Exjade®) in reducing cardiac iron in patients with β -thalassaemia major:

- results from the cardiac substudy of the EPIC trial [abstract]. *Blood* 2008;112 (ASH Annual Meeting Abstracts): Abstract 3873
[<http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/112/11/3873>].
5. Barry M, Flynn DM, Letsky EA, Risdon RA. Long-term chelation therapy in thalassaemia major: effect on liver iron concentration, liver histology, and clinical progress. *Br Med J* 1974;2:16–20.
 6. Davis BA, Porter JB. Long-term outcome of continuous 24-hour deferoxamine infusion via indwelling intravenous catheters in high-risk β -thalassemia. *Blood* 2000;95:1229–36.
 7. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Zhao H, Cappellini MD, Del Vecchio GC, et al. Survival and complications in patients with thalassaemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica* 2004;89:1187–93.
 8. Schnebli HP. Final Report: Preclinical Evaluation of CGP 37 391 (L1). Schnebli HP, editor. *ERS* 62/93; 1993. p. 2–30.
 9. Khoury S, Odeh M, Oettinger M. Deferoxamine treatment for acute iron intoxication in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995;74:756–7.
 10. Singer ST, Vichinsky EP. Deferoxamine treatment during pregnancy: is it harmful? *Am J Hematol* 1999;60:24–6.
 11. Thompson AA, Cunningham MJ, Singer ST, Neufeld EJ, Vichinsky E, Yamashita R et al.: for the Thalassaemia Clinical Research Network Investigators. Red cell alloimmunization in a diverse population of transfused patients with thalassaemia. *Br J Haematol* 2011; 153: 121–8.
 12. Guideline Development Group. Management of diabetes from preconception to the postnatal period: summary of NICE guidance. *BMJ* 2008;336:714–7.
 13. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991;ii:131–7.
 14. Luewan S, Srisupundit K, Tongsong T. Outcomes of pregnancies complicated by beta-thalassaemia/hemoglobin E disease. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 104: 203–205
 15. <https://www.thalassaemia.org/wp-content/uploads/2021/06/TIF-2021-Guidelines-for-Mgmt-of-TDT.pdf>
 16. Eldor A, Rachmilewitz EA. The hypercoagulable state in thalassaemia. *Blood* 2002;99:36–43.
 17. Cappellini MD, Poggiali E, Taher AT, Musallam KM. Hypercoagulability in β -thalassaemia: a status quo. *Expert Rev Hematol* 2012;5:505–11. 49.
 18. Taher A, Isma'eel H, Mehio G, Bignamini D, Kattamis A, Rachmilewitz EA, et al. Prevalence of thromboembolic events among 8,860 patients with thalassaemia major and intermedia in the Mediterranean area and Iran. *Thromb Haemost* 2006;96:488–91.
 19. 56. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the Risk of Thrombosis and Embolism during Pregnancy and the Puerperium. Green-top Guideline No. 37a. London: RCOG; 2009.

Thalassaemia intermedia

Føtale og perinatale konsekvenser (α -thalassaemia intermedia - HbH sykdom)

Problemstilling:

Er der en sammenheng mellom α -thalassaemi intermedia - HbH sykdom og lavere fødselsvægt? Er der en sammenheng mellom α -thalassaemi intermedia - HbH sykdom og dårligt perinatalt outcome

udover lav fødselsvægt (eksempelvis præterm fødsel, indlæggelse på neonatal afdeling (NICU), lav apgar)?

Evidens:

Der er kun få studier på sammenhængen mellem α -thalassæmia intermedia og føtale/perinatale outcomes. Der blev identificeret 2 retrospektive kohorte studier (Ake-Sittipaisarn, level 2b og Tongsong, level 4) (1,2). Derudover blev der fundet to case-series (3,4), men disse er ikke medtaget da de 2 kohorte studier blev vurderet mere egnet til at besvare spørgsmålet. I begge kohorte studier blev der fundet en sammenhæng mellem α -thalassæmi intermedia og small for gestational age (SGA)/lav fødselsvægt (LBW) samt præterm fødsel. Begge kohorte studier finder også øget forekomst af perinatal mortalitet ved univariate analyser, men ingen øget forekomst af lavere Apgar.

Ake-Sittipaisarn et al (2022) (1) gennemgår et i retrospektivt kohort studie i Chiang Mai, Thailand føtale og perinatale outcomes hos 286 gravide kvinder med HbH-sygdom og 2680 kvinder uden thalassæmi. Kvinderne var identificeret i et fødselsregister dækkende 58,150 fødsler fra 1992-2021, hvorfra der prospektivt siden 1992 var lavet en database der dækkede alle med HbH sygdom. Blandt de 286 kvinder med HbH-sygdom havde 55 HbH-constant spring (non-deletion) og 231 HbH-deletion disease. Kontroller var lav-risiko gravide tilfældigt udvalgt vha. en computer-styret system. Både kvinder med og uden HbH sygdom var singleton, med pålidelig gestationsalder (klinisk eller ultralyd). De finder både ved HbH-CS og ved HbH-del øget risiko for præterm fødsel (Adj. OR 4.4 (2.3-8.4) $p<0.001$ og 1.9 (1.3-3.0), $p=0.001$), SGA (Adj. OR 8.0 (4.3-15.0) $p<0.001$ og 4.9 (3.4-7.0), $p<0.001$) samt LBW (Adj. OR 5.5 (2.9-10.1) $p<0.001$ og 2.8 (2.1-3.9), $p<0.001$). Analyserne var justeret for maternel alder, antal svangrebeseøg, præ-gravid BMI, nulliparitet, bopæl, socio-økonomisk status og hæmoglobin niveau ved første svangrebeseøg. I univariate analyser var der signifikant øget hyppighed af perinatal mortalitet (HbH- constant spring (non-deletion) 1.8% vs HbH-deletion disease 2.2 vs Kontrol 0.1 %, $p<0.001$), men der blev ikke fortaget multivariate analyser. Der var ingen signifikant forskel på risikoen for abort (HbH- constant spring (non-deletion) 1.8% vs HbH-deletion disease 0.9% vs kontrol 2.6%, $p=0.71$) eller lav Apgar (HbH- constant spring (non-deletion) 5.5% vs HbH-deletion disease 6.1% vs Kontrol 6.5%, $p=0.76$).

Tongsong et al (2009) (2) finder i en retrospektiv kohort studie i Chiang Mai, Thailand med 1:2 ratio af HbH (n=120) og kontroller (n=240) flere føtale/perinatal konsekvenser ved α -thalassæmia intermedia. HbH er ikke nærmere klassificeret. Cases er diagnosticeret før eller under graviditeten, og kontroller er gravide uden hæmoglobinopater som har født samme dag som casen. Det fremstår som at det er den samme database som der er brugt af Ake-Sittipaisarn et al (2022). Kun resultater fra de univariate analyser er rapporteret tydeligt. Ifht. multivariate analyser er der kun angivet at det udelukkende er typen af thalassæmi der påvirker føtale outcomes, men der er ikke angivet yderligere specifikation. Tongsong et al finder ved sammenligning af HbH vs kontroller: lavere gestationsalder ved fødslen (37.2 ± 2.8 vs 37.8 ± 2.5 , $p=0.004$) samt højere hyppighed af SGA (40 (33.3%) vs 18 (7.5%), RR 2.37 (1.604–3.497)), præterm fødsel (29 (24.2%) vs 37 (15.4%), RR 1.42 (1.03-1.96), LBW: 54 (45.0%) vs 53 (22.1%), RR 1.94 (1.46–2.56)) og perinatal mortalitet (5 (4.2%) vs 3 (1.3%), RR 1.91 (1.1–3.34)). Der er ingen forskel i Apgar<7 ved 5 min (7 (5.8%) vs 11 (4.6%), RR 1.18 (0.65–2.14)).

Gennemgang af litteratursøgning og detaljeret gennemgang af studierne med evidensgradering og evt. ned-gradering kan ses i appendiks 4 og 5.

<i>Resume af evidens:</i>	<i>Evidensgrad</i>
Der er sandsynligvis øget forekomst af small for gestational age og lav fødselsvægt ved α -thalassæmi intermedia	2b
Der er sandsynligvis øget forekomst af præterm fødsel ved α -thalassæmi intermedia	2b
Det kan ikke udelukkes at der er øget risiko for perinatal mortalitet ved α -thalassæmi intermedia	4
Der foreligger ikke evidens for risiko for lavere Apgar ved α -thalassæmi intermedia	2b

<i>Kliniske rekommandationer:</i>	<i>Styrke</i>
Der skønnes at være evidens for at tilbyde tilvækstscanning til gravide med α -thalassæmi intermedia	B
Der skønnes at være evidens for skærpet opmærksomhed for en let øget risiko for præterm fødsel hos gravide med α -thalassæmi intermedia	B
Det kan overvejes at have skærpet opmærksomhed på en mulig øget risiko for dødsfødsel/perinatal mortalitet ved α -thalassæmi intermedia	C
Der skønnes ikke at være evidens for skærpet opmærksomhed for øvrige negative føtale/perinatale konsekvenser ved α -thalassæmi intermedia.	B

Referencer:

1. Ake-Sittipaisarn S, Sirichotiyakul S, Srisupundit K, Luewan S, Traisrisilp K, Tongsong T. Outcomes of pregnancies complicated by haemoglobin H-constant spring and deletional haemoglobin H disease: A retrospective cohort study. *Br J Haematol.* 2022 Oct;199(1):122-129.
2. Tongsong T, Srisupundit K, Luewan S. Outcomes of pregnancies affected by hemoglobin H disease. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009 Mar;104(3):206-8.
3. Lee B Sun, Sathar J, Sivapatham L, Lin Ing L. Pregnancy outcomes in women with non-transfusion dependent thalassaemia (NTDT): A haematology centre experience. *Malays J Pathol* 2018 Aug;40(2):149-152.
4. Tantiweerawong N, Jaovisidha A, Israngura Na Ayudhya N. Pregnancy outcome of hemoglobin H disease. *Int J Gynaecol Obstet.* 2005 Sep;90(3):236-7.

Føtale og perinatale konsekvenser (β -thalassæmi intermedia)

Problemstilling:

Er der en sammenhæng mellem β -thalassæmi intermedia og lavere fødselsvægt? Er der en sammenhæng mellem β -thalassæmi intermedia og dårligt perinatalt outcome udover lav fødselsvægt (eksempelvis præterm fødsel, indlæggelse på neonatal afdeling (NICU), lav apgar)?

Evidens:

Alle relevante studier på sammenhængen mellem β -thalassæmi intermedia og føtale/perinatale outcomes er case-series (n=5, alle level 4). Blandt de 5 case-series indikerer 2 studier (Nassar,

Voskaridou) (1,2) at der er mindre fødselsvægt/intrauterin væksthæmning (IUGR)/SGA/LBW ved β -thalassæmia intermedia, mens 3 studier (Lee, Roumi, Origa) (3, 4, 5) ikke finder dette. Kun en enkel case-serie (Nassar 2008) (1) rapporterer høj forekomst af præterm fødsel, hvorimod de andre case-series ikke oplyser forekomsten af præterm fødsel. Ingen af case-series dokumenterer høj forekomst af andre perinatal outcomes. Herunder følger en kort gennemgang af case-series.

Lee et al. (2018) (3) udførte et mindre retrospektiv case series af gravide med ikke-transfusionskrævende thalassæmi (n=36 graviditeter hos 26 kvinder). 5 havde α -thalassæmi intermedia/HbH sygdom, 6 havde HbH-Constant spring, 24 β -thalassæmi intermedia og 1 β -thalassæmi major. Alle graviditeter resulterede i levendefødte børn. Der forekom ikke IUGR i nogen af graviditeterne og kun et enkelt tilfælde af SGA.

Roumi et al (2017) (4) beskriver en case-serie på 48 kvinder i Libanon og Italien med β -thalassæmia intermedia. 20 kvinder fra Libanon opnår 37 graviditeter og 28 kvinder fra Italien 48 graviditeter. Blandt de i alt 85 graviditeter er der 79 levendefødte. Blandt de 79 er gennemsnit fødselsvægt $2820\text{g}\pm 697$ og GA ved fødslen 37 ± 2.4 uger. Over halvdelen blev forløst ved sectio (47/79, 59.5%). Roumi et al spekulerer at den høje forekomst af sectio kunne skyldes cephalic-pelvic disproportion på baggrund af abnorm udvikling af skelet knogler og short stature pga kvinderne β -thalassæmia intermedia.

I en case-serie beskriver Voskaridou et al (2014) (2) maternelle og føtale outcomes på 34 gravide kvinder med thalassæmi intermedia med tilsammen 60 graviditeter over en periode på 20 år i Grækenland. De så et højt antal med IUGR på trods af regelmæssige transfusioner. 19 (38,8%) af de nyfødte vejede 2000-3000 g og måtte indlægges på NICU i 1-3 uger. De så en trend med positiv korrelation mellem fødselsvægt og morens hgb-niveau $r=0.381$ og $p=0.08$.

Origa et al (2010) (5) beskriver en case-serie i Italien på 11 kvinder med β -thalassæmia intermedia som opnår 17 graviditeter, og 46 kvinder med β -thalassæmia major som opnår 58 graviditeter. De er alle fulgt på et thalassæmi center mellem 1997-2008. Blandt de 11 kvinder med 17 graviditeter var der et tilfælde af placenta abruptio i uge 35, et tilfælde af svær IUGR (1135g ved GA 31 uger) og en kvinde med først en spontan abort og derpå en provokeret abort grundet alloimmune anæmi efter transfusion. De resterende 13 graviditeter gik til termin med en gns. fødselsvægt på $3075\text{g}\pm 490$.

I en case-serie beskriver Nassar et al. (2008) (1) 83 graviditeter hos 83 kvinder med β -thalassæmi intermedia der blev fulgt på to thalassæmi centre i hhv Libanon og Italien over en periode på 15 år. Graviditeterne endte i 64 levendefødte børn. Den gennemsnitlige fødselsvægt var $2551\text{g}\pm 621\text{g}$, IUGR forekom hos 24.2% og præterm fødsel hos 31.8%. Der var ikke signifikant forskel på forekomsten af IUGR i de to centre ($p=0.8$) trods forskellig transfusionsstrategi. IUGR forekom hos 22% af graviditeterne fulgt i det italienske center trods regelmæssige transfusioner til at fastholde hæmoglobin >10 g/dl (6.2 mmol/l).

Resume af evidens:

Evidensgrad:

Det er usikkert om der er sammenhæng mellem β -thalassæmia intermedia og væksthæmning og lav fødselsvægt	5
Der er foreliggende kun begrænset evidens der indikerer en sammenhæng mellem β -thalassæmia intermedia og præterm fødsel	5

Der foreligger ikke tilstrækkelig evidens som rapporterer om hvorvidt der er en sammenhæng mellem β -thalassæmia intermedia og øget risiko for andre perinatale outcomes	5
--	---

Kliniske rekommandationer:

Styrke

Der er usikkert om man bør tilbyde tilvækstscanning til gravide med β -thalassæmia intermedia	D
Det er ikke sikker evidens for øget opmærksomhed på risiko for præterm fødsel hos gravide med β -thalassæmi intermedia	D
Der er ikke sikker evidens for skærpet opmærksomhed for øvrige negative føtale/perinatale konsekvenser ved β -thalassæmia intermedia	D

Referencer:

1. Nassar AH, Naja M, Cesaretti C, Eprassi B, Cappellini MD, Taher A. Pregnancy outcome in patients with β -thalassemia intermedia at two tertiary care centers, in Beirut and Milan. *Haematologica*. 2008 Oct 1 [cited 2022 Nov 21];93(10):1586–7
2. Voskaridou E, Balassopoulou A, Boutou E, Komninaka V, Christoulas D, Dimopoulou M, Delaki E, Loukopoulos D, Terpos E. Pregnancy in beta-thalassemia intermedia: 20-year experience of a Greek thalassemia center. *Eur J Haematol*. 2014 Dec;93(6):492-9.
3. Lee B Sun, Sathar J, Sivapatham L, Lin Ing L. Pregnancy outcomes in women with non-transfusion dependent thalassaemia (NTDT): A haematology centre experience. *Malays J Pathol* 2018 Aug;40(2):149-152.
4. Roumi JE, Moukhadder HM, Graziadei G, Pennisi M, Cappellini MD, Taher AT. Pregnancy in β -thalassemia intermedia at two tertiary care centers in Lebanon and Italy: A follow-up report on fetal and maternal outcomes. *Am J Hematol*. 2017 Jun;92(6):E96-E99.
5. Origa R, Piga A, Quarta G, Forni GL, Longo F, Melpignano A, Galanello R. Pregnancy and beta-thalassemia: an Italian multicenter experience. *Haematologica*. 2010 Mar;95(3):376-81.

Maternelle konsekvenser -anæmi og trombose (Thalassæmi intermedia (α - og β))

Problemstilling:

Er der en sammenhæng mellem thalassæmi intermedia (α - og β) og anæmi? Er der en sammenhæng mellem thalassæmi intermedia (α - og β) og risiko for postpartum blødning eller behov for blodtransfusion? Er gravide med thalassæmi intermedia (α - og β) i øget tromboserisiko?

Evidens:

Der er identificeret 4 studier, 1 litteraturgennemgang og 3 retrospektive kohortestudier (evidensgrad 3a-4). Ingen af studierne bidrager med evidens, der medfører grund til ændring af de kliniske rekommandationer stammende fra Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Green-top guideline "Management of Beta Thalassemia in Pregnancy", udfra hvilke der arbejdes i Danmark (1).

I et review af Naik *et al.* rapporterede de blodtransfusionskrævende anæmi hos 60-80% af kvinder med β -thalassæmi intermedia, hvor 30% af kvinderne aldrig før havde fået blodtransfusioner (2).

Ake-Sittipaisarn *et al* (2022) gennemgik i et retrospektivt kohorte studie i Chaing Mai, Thailand af 286 gravide kvinder med α -thalassæmi intermedia (HbH-sygdom) og 2680 kvinder uden thalassæmi. Kvinderne var identificeret i et fødselsregister dækkende 58,150 fødsler fra 1992-2021, hvorfra der prospektivt siden 1992 var lavet en database der dækkede alle med HbH sygdom.

Kontroller var tilfældigt udvalgte lav-risiko gravide. De finder at transfusionsbehovet blandt kvinder med HbH stiger fra ca. 12-15% før graviditeten til 40-50% i graviditeten. De finder signifikant forskel blandt HbH-CS vs HbH-del vs kontroller i hæmoglobin niveauet både ved første svangrebeseøg (7.4 ± 2 vs 8.3 ± 2.4 vs 12.2 ± 1.8 , $p < 0.001$), samt ved fødslen (7.3 ± 1.9 vs 7.9 ± 2.0 vs 12.2 ± 1.9 , $p < 0.001$). De finder ingen forskel mellem HbH-CS, HbH-del og kontroller i hyppigheden af antepartal (3.6% vs 1.7% vs 2.1%, $p = 0.45$) eller postpartum blødning (2.6% vs 1.2% vs 1.2%, $p = 0.42$). Der er kun foretaget univariate analyser på de materielle outcomes (3).

Tongsong et al (2009) sammenligner i en retrospektiv kohorte studie i Chaing Mai, Thailand med 1:2 ratio 120 gravide kvinder med α -thalassæmia intermedia (HbH) (n=120) med 240 gravide kvinder uden hæmoglobinopati. HbH er ikke nærmere klassificeret. Det fremstår som at det er den samme database som der er brugt af Ake-Sittipaisarn et al (2022). Kun resultater fra de univariate analyser er rapporteret tydeligt. Hæmoglobin niveauet ved 1. svangrebeseøg er lavere for de gravide med HbH sammenlignet med kontrolgruppen ($8.19 \text{ g/dl} \pm 2.2$ vs $12.53 \text{ g/dl} \pm 2.1$, $p < 0.001$). Der findes ingen forskel i hyppigheden af antepartal blødning (7 (5.8%) vs 6 (2.5%), RR 1.46 (0.81–2.6) eller postpartum blødning (6 (5.0%) vs 2 (0.8%), RR 2.71 (0.81–9.00) (4).

Lee et al. (2018) udførte et mindre observationelt retrospektivt kohortestudie af gravide med ikke-transfusionskrævende thalassæmi (n=36 graviditeter hos 26 kvinder). 5 havde α -thalassæmi intermedia/HbH sygdom, 6 havde HbH-Constant spring, 24 β -thalassæmi intermedia og 1 β -thalassæmi major. 41.6% havde ikke behov for transfusioner under graviditeten, mens 38.9% fik transfusioner <4 gange og 19.4% fik >4 gange. Gennemsnitligt var der 6.95 transfusioner pr graviditet. Ingen kvinder fik tromboser hverken under graviditeten eller postpartum (5).

Kvinder med β -thalassæmi intermedia får som udgangspunkt ikke regelmæssige transfusioner, når de ikke er gravide. Hvis der hos disse kvinder i graviditeten er betydende faldende hæmoglobin og/eller tiltagende subjektive symptomer på anæmi, eller der ses stagnerende fostertilvækst, skal regelmæssige transfusioner overvejes. Skal transfunderes efter samme hgb-niveau som kvinder med thalassæmi major (1).

Kvinder med thalassæmi intermedia, som er asymptomatiske og har normal fostertilvækst, bør have en plan i journalen for, hvornår evt. transfusioner skal påbegyndes.

Hver kvindes hgb-niveau falder med forskellig hastighed efter en transfusion, så det er nødvendigt med tætte hgb kontroller – hvorfor der forslås hgb måling hver 2. uge i graviditeten (1).

Kvinder med thalassæmi intermedia har en protrombotisk tendens grundet tilstedeværelsen af abnorme fragmenter af røde blodceller, specielt hvis de er splenektomerede. De abnorme fragmenter kombineret med trombocytose medfører en øget risiko for venøse tromber. Denne risiko er højest i splenektomerede kvinder med thalassæmi intermedia, som ikke får transfusioner, eftersom et godt transfusionsregime undertrykker den endogene erythropoiese og dermed tilstedeværelsen af abnorme fragmenter af røde blodceller (6).

Kvinder med β -thalassæmi, som er splenektomeret eller har trombocytose (> 600), anbefales magnyl 75 mg/dag.

Kvinder med β -thalassæmi intermedia, som er splenektomeret og har trombocytose (> 600), anbefales lavmolekylært heparin i profylaktisk dosis og magnyl 75-150 mg/dag

Lavmolekylært heparin i profylaktisk dosis anbefales også ved hospitalsindlæggelse/immobilisering.

Der anbefales lavmolekylært heparin postpartum 7 dage efter vaginal fødsel, og 6 uger efter sectio (1).

<i>Resume af evidens</i>	<i>Evidensgrad</i>
Der er øget forekomst af klinisk betydende anæmi hos gravide med α - og β -thalassæmi intermedia.	4
Størstedelen af gravide med β -thalassæmi intermedia har behov for blodtransfusioner i graviditeten også selvom de ikke tidligere har haft dette behov.	4
β -thalassæmi intermedia er en hyperkoagulabel tilstand, der øger risikoen for venøs tromboemboli. Især hos splenektomerede og transfusionsnaive.	4
Der synes ikke at være øget forekomst af postpartum blødning hos gravide med α - eller β -thalassæmi intermedia	4

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
Gravide med thalassæmia intermedia bør sandsynligvis have kontrolleret hæmoglobin med 2 ugers intervaller i graviditeten	D
Regelmæssige transfusioner skal muligvis overvejes hos gravide med α - og β -thalassæmi intermedia ved betydende faldende hæmoglobin og/eller tiltagende subjektive symptomer på anæmi eller stagnerende fostertilvækst. Plan bør lægges i samråd med hæmatolog.	D
Kvinder med thalassæmi intermedia, som er asymptomatiske og har normal fostertilvækst, bør have en plan i journalen for, hvornår evt. transfusioner skal påbegyndes. Plan bør lægges i samråd med hæmatolog.	D
Kvinder med β -thalassæmi intermedia, som er splenektomerede eller har trombocytose (> 600), bør formentlig anbefales magnylprofylakse	D
Kvinder med β -thalassæmi intermedia, som er splenektomerede og har trombocytose (> 600), bør formentlig anbefales lavmolekylært heparin i profylaktisk dosis og magnylprofylakse	D
Lavmolekylært heparin i profylaktisk dosis bør formentlig anbefales ved hospitalsindlæggelse/immobilisering.	D
Der bør formentlig anbefales lavmolekylært heparin postpartum 7 dage efter vaginal fødsel, og 6 uger efter sectio	D

Referencer:

1. Management of Beta Thalassaemia in Pregnancy. RCOG: Green-top Guideline No. 66. March 2014.
2. Naik RP, Lanzkron S. Baby on board: what you need to know about pregnancy in the hemoglobinopathies. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2012;2012:208-14. doi: 10.1182/asheducation-2012.1.208. PMID: 23233583.
3. Ake-sittipaisarn S, Sirichotiyakul S, Srisupundit K, Luewan S, Traisrisilp K, Tongsong T. Outcomes of pregnancies complicated by haemoglobin H-constant spring and deletional haemoglobin H disease: A retrospective cohort study. Br J Haematol [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2023 Feb 7];199(1):122–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35771858>
4. Tongsong T, Srisupundit K, Luewan S. Int J Gynaecol Obstet. 2009 Mar;104(3):206-8. doi: 10.1016/j.ijgo.2008.10.010. Epub 2008 Nov 22. PMID: 19027901. Outcomes of pregnancies affected by hemoglobin H disease.

5. Lee BS, Sathar J, Sivapatham L, Lee LI. Pregnancy outcomes in women with non-transfusion dependent thalassaemia (NTDT): A haematology centre experience. *Malays J Pathol*. 2018 Aug;40(2):149-152. PMID: 30173232.
6. Eldor A, Rachmilewitz EA. The hypercoagulable state in thalassemia. *Blood* 2002;99:36–43. Cappellini MD, Poggiali E, Taher AT, Musallam KM. Hypercoagulability in β -thalassemia: a status quo. *Expert Rev Hematol* 2012;5:505–11. 49.

Placentamedieret sygdom (Thalassæmi intermedia (α - og β))

Problemstilling:

Er der en sammenhæng mellem thalassæmi intermedia (α - og β) og øget risiko for placentamedieret sygdom (hypertension og præeklamsi)? Er der indikation for profylaktisk ASA-behandling til gravide med thalassæmi intermedia (α - og β)? Risiko for IUGR beskrives under afsnit om fosterkonsekvenser.

Evidens:

Meget få studier ser på sammenhængen mellem thalassæmi intermedia og placentamedieret sygdom (præeklamsi). Der er identificeret to retrospektive kohortestudier omhandlende α -thalassæmi intermedia (HbH-sygdom). Flere studier omhandlende β -thalassæmi intermedia rapporterede forekomst af IUGR men indeholdt ikke information om forekomst af præeklamsi.

I et retrospektivt kohortestudie undersøgte Ake-sittipaisarn et al. (2022) materielle og føtale komplikationer ved graviditet med HbH sygdom (α -thalassæmi intermedia). De inkluderede 55 med HbH-CS, 231 med HbH-del og 2860 kontroller. Der var ikke signifikant øget forekomst af præeklamsi ved HbH sygdom sammenlignet med kontrolgruppen HbH-CS RR 1.4 (95% CI 0.56-3.76, $p=0.5$) og HbH-del RR 0.95 (95% CI 0.52-1.72-2.8, $p=0.87$) i univariat analyse.

Tongsong et al (2009) sammenligner i en retrospektiv kohort studie i Chaing Mai, Thailand med 1:2 ratio 120 gravide kvinder med α -thalassæmi intermedia (HbH) (n=120) med 240 gravide kvinder uden hæmoglobinopatis. HbH er ikke nærmere klassificeret. Det fremgår at det er den samme database som der er brugt af Ake-Sittipaisarn et al (2022). Kun resultater fra de univariate analyser er rapporteret tydeligt. De finder flere føtale/perinatal konsekvenser ved α -thalassæmi intermedia (se afsnit om fosterkonsekvens). Der findes dog ingen forskel i hyppigheden af præeklamsi (11 (9.2) vs 11 (4.6), RR 1.36 (0.89–2.07)).

Resume af evidens:

Evidensgrad

Der er sandsynligvis ikke øget forekomst af præeklamsi ved α -thalassæmi intermedia/HbH sygdom	4
---	---

Kliniske rekommandationer:

Styrke

Der er ikke evidens for øget risiko for placentamedieret sygdom (præeklamsi/gestationel hypertension) ved α - eller β -thalassæmi intermedia	C
---	---

Referencer:

1. Ake-sittipaisarn S, Sirichotiyakul S, Srisupundit K, Luewan S, Traisrisilp K, Tongsong T. Outcomes of pregnancies complicated by haemoglobin H-constant spring and deletional

haemoglobin H disease: A retrospective cohort study. Br J Haematol [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2023 Feb 7];199(1):122–9.

2. Tongsong T, Srisupundit K, Luewan S. Int J Gynaecol Obstet. 2009 Mar;104(3):206-8. doi: 10.1016/j.ijgo.2008.10.010. Epub 2008 Nov 22. PMID: 19027901. Outcomes of pregnancies affected by hemoglobin H disease.

Thalassæmi minor/anlægsbærer tilstand (α - og β)

Føtale og perinatale konsekvenser (Thalassæmi minor/anlægsbærer tilstand (α - og β))

Problemstilling:

Er der en sammenhæng mellem thalassæmi minor/anlægsbærer tilstand (α - og β) og lav fødselsvægt? Er der en sammenhæng mellem thalassæmi minor/anlægsbærer tilstand (α - og β) og dårligt perinatalt outcome udover lav fødselsvægt (eksempelvis præterm fødsel, indlæggelse på neonatal afdeling (NICU), lav apgar)?

Evidens:

Der blev identificeret 15 relevante studier på sammenhængen mellem thalassæmi minor og føtale/perinatal outcomes. De fleste var mindre retrospektive kohorte studier ($n=8$). Der var enkelte større retrospektive kohorte studier ($n=5$). Alle fraset 4 af studierne (Li et al 2021, Valadbeigi et al 2019, Lao et al 2001, Wang et al 1999.) var af lav kvalitet da der kun rapporteres univariate analyser på trods af signifikante fund og at der ikke angives klare definitioner på outcomes. Fire af studierne differentierer ikke mellem α - og β -thalassæmi minor, mens 4 ser specifik på α -thalassæmi minor og 7 specifikt på β -thalassæmi minor. De fleste af studierne rapporterer på flere outcomes. Blandt de 4 studier der rapporterer på lav fødselsvægt/SGA/LBW/IUGR og udelukkende α -thalassæmi minor, finder 2 ingen forskel (Li, Lao 2001, begge level 2b) mens 2 finder en øget forekomst af lav fødselsvægt/SGA/LBW/IUGR (Mettanda, Traisrilip, begge level 4). Der er ligeledes 7 studier der rapporterer på lav fødselsvægt/SGA/LBW/IUGR og udelukkende β -thalassæmi minor, hvoraf 3 studier (Mettanda, Hanprasertpong, Amooee, alle level 4) ikke finder en sammenhæng mens 4 studier gør (Vafaei, Adler, Charoenboon, Sheiner, alle level 4). Derudover er der 4 studier som ikke differentierer mellem α og β , hvoraf ingen finder en sammenhæng med lav fødselsvægt/SGA/LBW/IUGR (Valadbeigi, Ruangvilitert, Kasperek, Lao 1996, alle level 4). Der er 4 studier, 3 studier og 2 studier der ser på sammenhæng mellem præterm fødsel/lavere gestationsalder ved henh. α -thalassæmi, β -thalassæmi og thalassæmi minor hvor der ikke differentieres mellem α og β . Der findes i 3 ud af de 4 studier på α -thalassæmi minor ingen sammenhæng (Li, Lao 2001 (begge level 2b), Traisrilip (level 4)) og i et enkelt en hyppigere forekomst af præterm fødsel (Mettanda, level 4). For β -thalassæmi minor finder ingen af de 3 studier en sammenhæng (Adler, Mettanda, Charoenboon, alle level 4). Sluttelig findes der ingen sammenhæng i de 2 studier der ikke differentierer på α og β (Ruangvilitert, Lao 1996, begge level 4).

Blandt de 3 studier der undersøger sammenhængen mellem dårligt perinatal outcome (f.eks. føtal acidose, lav Apgar, PROM, meconium aspiration, neurologiske komplikationer, men ikke perinatal mortalitet) og specifikt α -thalassæmi minor finder 2 studier (Lao 2001 (level 2b), Traisrilip (level 4)) ingen forskel, hvorimod et studie (Li, level 2b) finder øget risiko for lav Apgar ved α -thalassæmi minor, men udelukkende hvis fosteret har genotypen HbH. Der findes ej heller signifikant sammenhæng med dårligt perinatalt outcome i 2 studier på β -thalassæmi minor (Adler,

Charoenboon, begge level 4) eller i 2 studier der ikke differentierer mellem α og β (Kasperek, Lao 1996, begge level 4).

Der er samlet 5 studier som undersøger sammenhængen med dødsfødsel eller perinatal mortalitet og her finder 1 studie hvor der ikke differentieres mellem α og β en sammenhæng (Wang, level 3b), mens 1 studie på α (Li, level 2b), 1 studie på β (Charoenboon, level 4), og 3 studier der ikke differentierer mellem α og β ikke finder nogen sammenhæng (Ruangvilitert, Kasperek, Lao 1996, alle level 4).

Herunder findes en gennemgang af de forskellige studier.

Li et al (2021) (1) gennemførte et stort retrospektivt kohorte studie i Kina hvor de undersøgte en lang række graviditets outcome blandt 1365 kvinder med α -thalassæmi minor som også havde en partner med α -thalassæmi minor. De 1365 kvinder blev sammenlignet med 437,382 hvor hverken kvinden eller partneren havde α -thalassæmi minor. De opdelt yderligere analyserne udfra den føtale genotype – ingen thalassæmi, α -thalassæmi minor, eller α -thalassæmi intermedia (HbH sygdom). Sammenlignet med kontrolgruppen uden α -thalassæmi minor hos kvinden/partner var der hos fostre med HbH sygdom en øget OR for lav Apgar ved 1 min (adj. OR 4.83 (2-55-9.16), $p < 0.001$) og ved 5 min (adj. OR 6.24 (2.75-14.2), $p < 0.001$). Der var også en signifikant øget OR hvis referencegruppen i stedet var kvinder med α -thalassæmi minor men hvor fostret havde normal genotype (Apgar < 7 ved 1 min: Adj. OR 2.79 (1.03-7.59), $p = 0.044$, Apgar < 7 ved 5 min: Adj. OR afgar 5min: 4.56 (1.07-19.04). Analyserne var justeret for antal tidligere graviditeter, maternel alder, paritet, etnicitet, gestationsalder ved første svangrebese, antal svangrebese, bopæl og køn af foster. Der var ingen signifikant øget risiko for lav Apgar for de to andre føtale undergrupper (normal genotype vs non-thalassæmi, eller føtal α -thalassæmi minor vs normal genotype eller non-thalassæmi). Risikoen for lav Apgar score er således afhængig af føtal genotype blandt kvinder med α -thalassæmi minor. For gruppen med føtal HbH sygdom var der ligeledes en øget forekomst af LBW ifht non-thalassæmi men dette blev kun undersøgt ved χ^2 -test (9.0% vs 5.2%, $p = 0.012$). Der var ingen forskel i de fire grupper (non-thalassæmi, thalassæmi minor med normal føtal genotype, føtal α -thalassæmi minor, føtal HbH sygdom) af forekomsten af præterm fødsel (8% vs 5.6% vs 6.8% vs 8.1%, $p = 0.33$), SGA (2.1% vs 1.6% vs 2.1% vs 2.8%, $p = 0.76$), macrosomia (3.0% vs 2.9% vs 3.8% vs 2.8%, $p = 0.62$) eller perinatal død (0.4% vs 0.3% vs 0.1% vs 1.0%, $p = 0.36$).

Lao et al (2001) (2) fandt i et mindre men veludført retrospektivt kohorte studie i Hongkong med 163 α -thalassæmi minor og 163 uden thalassæmi (matched på alder, etnicitet og paritet), at der ikke var nogen signifikant forskel i nogle føtale eller perinatale outcomes mellem de 163 med α -thalassæmi minor og de 163 kontroller (Fødselsvægt 3190 (± 497) vs 3198 (± 422); præterm fødsel 3.75% vs 3.1%; GA ved fødslen 38.9 (± 1.5) vs 39.0 (± 1.6); PROM 16.0% vs 14.7%; macrosomia 4.3% vs 3.1%; LGA 13.6% vs 11.7%; Apgar < 7 1min 4.5% vs 8%; Meconium aspiration 0.6% vs 0.6%; klinisk sepsis 4.3% vs 4.9%; neurologiske komplikationer 0.6% vs 0.6%; fødsels traume (ikke nærmere specificeret) 1.3% vs 1.3%).

Valadbeigi et al (2019) (3) sammenligner risikofaktorer for LBW i et retrospektivt case-control studie i Iran (LBW n=712, non-LBW n=1868). Der er en forekomst af thalassæmi minor på 2.7% (ikke differentieret for α og β), og der findes ingen øget OR for LBW ved denne tilstand. Data fremstår som baseret på spørgeskema undersøgelse af de inkluderede kvinder, men uden det klart angives hvor langt tid siden de har født. Der er derfor risiko for en del recall-bias.

Wang et al (1999) (4) sammenligner risikofaktorer for dødsfødsel i et mindre retrospektivt case-control studie i Taiwan (310 cases vs 688 controls). Blandt 17.000 fødsler med 543 dødsfødsler efter GA uge 22 og 186 dødsfald indenfor første leveuge identificeres 378 med komplet data på reproduktiv sundhed, hvoraf 310 samtykker til at deltage. Kontroller i en ratio 1:2 matches på maternel alder og udvælges tilfældigt fra bopælsregister i samme områder som cases bor i. Der er 30/998 med thalassæmi minor (ikke differentieret for α og β), heraf var 12 blandt dødsfødslerne, 2 blandt dem med neonatal mortalitet, og 16 blandt kontrollerne. Thalassæmi minor var significant associeret til øget OR for dødsfødsel (adj. OR 1.5 95% CI 1.1-13.4), men ikke død indenfor den 1. uge (Adj. OR 1.1, 95% CI 0.3-20.8). Analyserne var justeret for maternel alder, paritet, birth spacing, uddannelse, brug af illegale stoffer, BMI og moderens attitude til graviditet (wanted/unwanted).

Herunder følger en gennemgang af kohorte og cross-sectionelle/case-control studier hvor der kun er angivet **univariate analyser** selvom der er fundet signifikante forskelle, og der dermed ikke er justeret for mulige confounding faktorer som maternel alder, lav socio-økonomisk status og ethnicitet, som ligeledes kan have en indflydelse på fødselsvægten.

Ruangvitolert et al. (2023) (5) fandt i et retrospektivt kohortestudie inkluderende 2593 singleton gravide, heraf 1288 thalassæmi bærere (348 α -1 trait, 424 β -thalassæmi trait, 516 HbE trait) og 1305 kontroller ingen signifikante forskelle i i fødselsvægt for thalassæmi bærere ifht kontroller (3048.0g \pm 443.4g vs. 3069.3g \pm 451.6g, $p=0.31$). Lav fødselsvægt defineret som værende <2500 g forekom hos 56 thalassæmi bærere og 69 kontroller $p=0.619$. SGA defineret som <10th percentilen for gestationsalderen forekom hos 111 thalassæmi bærere og 105 kontroller $p=0.314$. De fandt ingen signifikante forskelle i gestationel alder ved fødsel eller dødfødsel.

I et cross-sectionelt studie af Vafaei et al. (2022) (6) ses på placentapatologi og sammenhæng med neonatale outcomes fra 144 kvinder med β -thalassæmi minor og 142 kontroller. De fandt ingen signifikant forskel i neonatal vægt hhv. 3122.6g \pm 522.3 vs. 3019.4g \pm 631.7. De rapporterer en signifikant forskel mellem cases og kontroller ved fødselsvægt <2533 g på hhv. 19.7% for cases og 9.7% for kontroller ($p=0.019$).

Adler et al (2021) (7) gennemførte i Israel et stort retrospektivt studie hvor de så på helbredet blandt børn (0-18 år) født af β -thalassæmi minor mellem 1991-2014. De sammenligner baseline data og finder i univariate analyser lavere fødselsvægt blandt β -thalassæmi minor ifht kontroller (3162g (\pm 556) vs 3206g (\pm 511), $p=0.02$), men ingen øget forekomst af SGA (4.7% vs 4.6%, $p=0.87$). Der findes blandt β -thalassæmi minor tendens til lidt lavere gestationsalder ved fødslen (38.97 (\pm 2.1) vs 39.1 (\pm 1.99), $p=0.09$) samt Apgar<7 ved 5 min (1.2% vs 2.3%, $p=0.06$).

Kasperek et al. (2021) (8) undersøgte i et retrospektivt kohortestudie gravide med hæmoglobinopati-bæretilstand (n=172) sammenlignet med raske kontroller (n=360). De inkluderede 24 kvinder med SCT, 84 med β -thalassæmi minor og 40 med α -thalassæmi minor. Der blev ikke påvist signifikant øget incidens af IUGR (5.1% vs. 3.9%, $p=0.498$), fødselsvægt<2500 g (12.5% vs 11.4%, $p=6.7$), APGAR<5 ved 5 min (2.3% vs 2.0%, $p=0.75$), dødsfødsel (0% vs 0.3%, $p=1.0$), neonatal død (0.6% vs 0.6% $p=1.0$) men signifikant øget forekomst af føtal acidose (14.9% vs 6.0%, $p=0.012$). Studiet undersøgte dog alle hæmoglobinopati-bæretilstande samlet og brugte kun univariat analyse, så resultatet kan være påvirket af confounders. Kvinderne med hæmoglobinopati-bæretilstand havde signifikant højere BMI sammenlignet med kontrolgruppen.

Mettananda et al (2018) (9) undersøger i Sri Lanka i et mindre retrospektivt studie forekomsten af LBW og præterm fødsel blandt kvinder der var anæmiske under graviditeten. De udvælger tilfældigt 253 kvinder der er mere end 6 måneder post-partum og undersøger om de fortsat er anæmiske. Hvis fortsat anæmiske eller non-anæmisk mikrocytose på MCV udredes årsagen hertil. Der er 117 kvinder der fortsat er anæmiske, og 22 med non-anæmisk mikrocytose. Blandt de 117 har 18(15.3%) β -thalassæmi minor, 20 (17.0%) α -thalassæmi minor, og 3 både α - og β -thalassæmi minor. Blandt de 22 non-anæmiske mikrocytose har 14 (66.0%) α -thalassæmi minor, og en har både α - og β -thalassæmi minor. De sammenligner derpå gruppen med thalassæmi minor med de non-anæmiske, og finder at α -thalassæmi minor har lavere fødselsvægt (2795g (\pm 503) vs 3042g (\pm 479), $p < 0.05$), og øget forekomst af LBW (7 (25%) vs 10 (9.8%), $p = 0.054$) og præterm fødsel (7 (25%) vs 6 (5.9%), $p < 0.01$), hvorimod der ikke er nogen forskel for β -thalassæmi minor (Fødselsvægt 3210g (\pm 639) vs 3042g (\pm 479), $p = 0.27$; LBW 1 (8.3%) vs 10 (9.8%), $p = 1.0$; præterm fødsel 0 (0%) vs 6 (5.9%), $p = 1.0$). Det kan ikke udelukkes at der er nogle med thalassæmi minor blandt de non-anæmiske normocytotiske, da disse ikke udredes.

Traisrilip et al. (2017) (10) udførte et retrospektivt kohortestudie af gravide med α -thalassæmi minor (n=590) sammenlignet med raske kontroller (n=5925). Børn af kvinder med bærertilstand havde signifikant lavere fødselsvægt (2876 vs. 2948, $p = 0.002$) og højere risiko for fødselsvægt < 2500g RR 1,35 (1.12-1.63). Der blev ikke påvist signifikant øget risiko for IUGR RR 1.28 (0.97-1.7), dødsfødsler RR 1.77 (0.97-3.26), præterm fødsel RR 1.06 (0.86-1.30), APGAR < 5 ved 1 min RR 1.26 (0.97-1.64) eller APGAR < 5 ved 5 min RR 1.50 (0.95-2.35). Der blev kun foretaget univariate analyser. Informationer om andre risikofaktorer end alder og paritet hos kvinderne blev ikke rapporteret, og det er derfor uvist om de to grupper havde signifikante demografiske forskelle der kan påvirke resultatet.

Charoenboon et al. (2015) (11) fandt i et retrospektivt kohortestudie af singleton gravide med β -thalassæmi minor (n=597) sammenlignet med raske kontroller (n=1194) ikke signifikant øget risiko for præterm fødsel ($p = 0.539$), SGA ($p = 0.99$), dødsfødsel ($p = 0.93$), APGAR < 7 ved 1 min ($p = 0.85$) eller APGAR < 7 ved 5 min ($p = 0.87$). Der var en mindre men signifikant højere forekomst af børn med fødselsvægt < 2500g født af kvinder med β -thalassæmi minor (18% vs 14.3% $p = 0.047$). Dette blev dog kun undersøgt i en univariat analyse. De to grupper var ens i forhold til baseline karaktertræk inkl. BMI ($p = 0.8$) undtaget hæmoglobin-niveau ($p = 0.001$) og kvinder med præeksisterende hypertension og diabetes var ekskluderet. Kvinder med andre hæmoglobinopatier var ekskluderet fra studiet.

I et retrospektivt kohorte studie af Hanprasertpong et al. (2013) (12) med 739 cases med β -thalassæmi, HbE og α -thalassæmi og 799 kontroller fandtes ingen signifikante forskelle i IUGR (1.8% vs 1.6%) eller fødselsvægt under 2500 g (6.0% vs. 7.4%). Cases og kontroller var sammenlignelige, men der var en højere forekomst af nullipara blandt thalassæmi bærere, de havde højere BMI og som udgangspunkt lavere hæmoglobinniveauer.

I et retrospektivt kohorte studie fra Iran blandt 517 kvinder med β -thalassæmi minor og 512 kontroller fandt Amooee et al. (2010) (13) ingen signifikant forskel på forekomsten af IUGR (3.1% vs. 1.5% $p = 0.073$). Baseline karakteristika viste en signifikant øget forekomst af anæmi blandt kvinder med β -thalassæmi minor sammenlignet med kontroller, 230 (45,2%) vs. 11(2,1%) $p < 0.001$.

Sheiner et al (2004) (14) udførte et retrospektivt kohorte studie af gravide med β -thalassæmi minor (n=261) sammenlignet med raske kontroller (n=15893). Her blev påvist øget risiko for IUGR (Adj.

OR 2.4 (95% CI 1.4-4.2, $p=0.002$) i en multivariat analyse justeret for andre risikofaktorer. Der var ingen sammenhæng mellem hæmoglobinniveau og IUGR. Thalassæmi minor blev dog diagnosticeret ved familiehistorik af thalassæmi eller ved forekomst af anæmi, og der var ikke fortaget systematisk screening i populationen, hvorved nogen thalassæmi bærere kan have været endt i kontrolgruppen.

Lao et al (1996) (15) undersøger forekomsten af maternal komplikationer og perinatale outcomes i et retrospektivt studie af 817 anæmiske kvinder og 10.125 non-anæmiske kvinder i Hongkong. Blandt de 817 anæmiske var der 448 (54.8%) med α - eller β -thalassæmi minor, 21 (2.6%) med jernmangel og α - og β -thalassæmi minor og 348 (42.6%) med udelukkende jernmangel. De sammenligner derpå forekomsten af flere outcomes for α/β -thalassæmi minor gruppen ifht gruppen med anæmi grundet jernmangel. Her finder de ingen forskel i fødselsvægt (3159g (± 482) vs 3227g (± 482)), LBW (7.5% vs 4%), SGA (8.0% vs 5.0%), præterm fødsel (6% vs 6%), dødsfødsler (0.4% vs 0%), neonatal mortalitet (0.6% vs 0.3%), Apgar <4 ved 1min (1.9% vs 1.4%), Apgar <4 ved 5 min (1.1% vs 0.3%), eller hyppighed af kongenitte misdannelser (5.0% vs 3.0%). Non-anæmiske er ikke undersøgt for thalassæmi minor og der er ingen sammenligning med thalassæmi minor og non-anæmiske. Det er således kun en undergruppe af thalassæmi med anæmi der undersøges her.

Resume af evidens:

Evidensgrad

Der er sandsynligvis ikke øget forekomst af lav fødselsvægt eller væksthæmning ved α -thalassæmi minor	2b
Der er sandsynligvis ikke øget risiko for præterm fødsel ved α -thalassæmi minor	2b
Der er formentlig ikke øget forekomst af føtale/perinatale negative konsekvenser ved α -thalassæmi minor	2b
Der er sandsynligvis ikke en øget risiko for dødsfødsel eller perinatal mortalitet ved α -thalassæmi minor.	2b

Det er usikkert om der er øget forekomst af lav fødselsvægt og væksthæmning ved β -thalassæmi minor.	5
Der er formentlig ikke øget forekomst af præterm fødsel ved β -thalassæmi minor	4
Der er formentlig ikke øget forekomst af øvrige føtale/perinatale negative konsekvenser ved β -thalassæmi minor	4
Der er formentlig ikke øget risiko for dødsfødsel eller perinatal mortalitet ved β -thalassæmi minor.	4

Kliniske rekommandationer:

Styrke

Der skønnes ikke at være evidens for screening for væksthæmning eller lav fødselsvægt hos gravide med α -thalassæmi minor	B
Det skønnes ikke nødvendigt med skærpet opmærksomhed for risiko for præterm fødsel ved α -thalassæmi minor	B
Det skønnes ikke nødvendig med skærpet opmærksomhed på negative føtale/perinatale konsekvenser hos gravide med α -thalassæmia minor.	B
Det skønnes ikke nødvendigt med skærpet opmærksomhed på risiko for dødsfødsel eller perinatal mortalitet ved α -thalassæmi minor.	B

Der er ikke sikker evidens for en anbefaling om at tilbyde tilvækstscanning til gravide med ved β -thalassæmi minor.	D
Det er formentligt ikke nødvendigt med skærpet opmærksomhed for præterm fødsel ved β -thalassæmi minor	C
Det er formentligt ikke nødvendigt med skærpet opmærksomhed på negative føtale/perinatale konsekvenser hos gravide med β -thalassæmi minor.	C
Det er formentligt ikke nødvendigt med skærpet opmærksomhed på risiko for dødsfødsel eller perinatal mortalitet ved β -thalassæmi minor.	C

Referencer

- Li J, Yan J, Huang Y, Wei J, Xie B, Zhu M, et al. Pregnancy outcomes in women affected by fetal alpha-thalassemia: a case control study. *Sci Rep* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2023 Jan 25];11(1):17305.
- Lao, L F Ho. Alpha-Thalassaemia trait and gestational diabetes mellitus in Hong Kong. *Diabetologia*. 2001 Aug;44(8):966-71. doi: 10.1007/s001250100594
- Valadbeigi T, Tabatabaee HR, Etemad K, Keyghobadi N, Mahdavi S, Enayatrad M, Saeidinejat S, Yaghoobi H, Zolfizadeh F, Ghasemi A, Hajipour M.J. The association between low birth weight and mothers diseases in Iran: A case-control study. *Neonatal Perinatal Med*. 2019;12(4):449-456. doi: 10.3233/NPM-180068.
- Wang PD, Lin RS. Perinatal mortality in Taiwan. *Public Health*. 1999 Jan;113(1):27-33.
- Ruangvutilert P, Phatihattakorn C, Yaiyiam C, Panchalee T. Pregnancy outcomes among women affected with thalassaemia traits. *Arch Gynecol Obstet* 2023 Feb;307(2):431-438.
- Vafaei H, Karimi S, Jahromi MA, Asadi N, Kasraeian M. The effect of mother's β -thalassaemia minor on placental histology and neonatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022 May;35(10):1907-1914.
- Adler A, Wainstock T, Sheiner E. Prenatal exposure to maternal β -thalassaemia minor and the risk for long-term hematologic morbidity in the offspring: A population-based cohort study. *Early Hum Dev*. 2021 Jul;158:105397.
- Kasperek J, Burkhardt T, Hoesli I, Amstad Bencaiova G. Pregnancy outcomes in women with a hemoglobinopathy trait: a multicenter, retrospective study. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2022 Jul 2];304(5):1197.
- Mettananda S, Suranjan M, Fernando R, Dias T, Mettananda C, Rodrigo R, Perera L, Gibbons R, Premawardhena A, Higgs D. Anaemia among females in child-bearing age: Relative contributions, effects and interactions of α - and β -thalassaemia. *PLoS One*. 2018 Nov 2;13(11):e0206928.
- Traisrisilp K, Jatavan P, Tongsong T. A retrospective comparison of pregnancy outcomes between women with alpha-thalassaemia 1 trait and normal controls. *J Obstet Gynaecol* [Internet]. 2017 [cited 2022 Jun 29];37(8):1000–3.
- Charoenboon C, Jatavan P, Traisrisilp K, Tongsong T. Pregnancy outcomes among women with beta-thalassaemia trait. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2022 Sep 6];293(4):771–4
- Hanprasertpong T, Kor-Anantakul O, Leetanaporn R, Suntharasaj T, Suwanrath C, Pruksanusak N, et al. Pregnancy outcomes amongst thalassaemia traits. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2013 Nov [cited 2022 Sep 14];288(5):1051.
- Amooee S, Samsami A, Jahanbakhsh J, Karimi M. The pregnancy outcome in patients with minor β -thalassaemia. *Iran J Reprod Med* [Internet]. 2011 [cited 2022 Jul 2];9(1):9.

14. Sheiner E, Levy A, Yerushalmi R, Katz M. Beta-thalassemia minor during pregnancy. *Obstetrics and gynecology* [Internet]. 2004 Jun [cited 2022 Nov 21];103(6):1273–7
15. Lao TT, Pun TC. Anaemia in pregnancy-is the current definition meaningful?. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1996 Sep;68(1-2):53-8. doi: 10.1016/0301-2115(96)02479-7.

Maternelle konsekvenser (Thalassæmi minor/anlægsbærer tilstand (α- og β))

Problemstilling:

Er der en sammenhæng mellem thalassæmi bærertilstand og anæmi? Er der indikation for Hb screening i graviditeten? Er der en sammenhæng mellem thalassæmi bærertilstand og risiko for postpartum blødning eller behov for blodtransfusion? Er gravide med thalassæmi bærertilstand i øget tromboserisiko? Er der sammenhæng mellem thalassæmi bærertilstand og øvrige maternelle graviditetskomplikationer (fraset placentamedierede sygdom, se næste afsnit)

Evidens:

De fleste studier på sammenhængen mellem heterozygoti for α- og β-thalassæmi og anæmi i graviditeten er retrospektive kohortestudier, cross sectional samt enkelte litteraturgennemgange. I litteratursøgningen blev identificeret 7 retrospektive kohortestudier, alle vurderet til evidensgrad 4. Studierne omhandler hovedsageligt anæmi. Der er ikke identificeret studier vedrørende tromboserisiko.

Ruangvithert et al. fandt i et retrospektivt kohortestudie inkluderende 2593 singleton gravide, heraf 1288 thalassæmi bærere (348 α-thalassæmi bærer, 424 β-thalassæmi bærer, 516 HbE trait) og 1305 kontroller, en signifikant forskel i anæmi i 3. trimester mellem thalassæmi bærere vs. kontroller (33.2% vs. 12.0%; $p < 0.001$) (1). Der var dog også som udgangspunkt i første trimester signifikante forskelle i hæmatokritværdi ($34.8 \pm 3.4\%$ vs $36.9 \pm 3.0\%$; $p < 0.001$) og forekomst af anæmi (29.3% vs. 9.1%; $p < 0.001$) mellem grupperne. Der blev lavet subgruppeanalyse på signifikante outcomes. Alle tre bærertilstande øgede risikoen for anæmi i 3. trimester, β-thalassæmi havde den højeste risiko RR 4.06 (95% CI = 3.41–4.85). Ingen af de gravide havde behov for blodtransfusioner under graviditeten. De fandt ingen signifikante forskelle i blodtab, postpartum blødning, eller gestationel diabetes.

I et retrospektivt kohorte studie af Hanprasertpong et al. med 739 cases med β-thalassæmi minor, HbE og α-thalassæmi minor og 799 kontroller fandtes ingen signifikante forskelle i gestationel diabetes 4,2% blandt cases vs. 4,4% blandt kontroller RR 0,93(0,58-1,50), ante- 0,9% vs. 0,5% RR 1,84(0,54-6,28) og postpartum blødning 3% vs. 2,9% RR 1,02(0,57-1,81)(2). Cases og kontroller var sammenlignelige, men der var en højere forekomst af nullipara blandt thalassæmi bærere, de havde højere BMI, og som udgangspunkt signifikant lavere hæmoglobinniveauer.

Blandt 517 kvinder med β -thalassæmi minor og 512 kontroller fandt Amooee et al. i et retrospektivt kohortestudie ingen signifikant forskel i gestationel diabetes (3). Baselinekarakteristika viste en signifikant øget forekomst af anæmi blandt cases sammenlignet med kontroller (45.2% vs. 2.1%; $p < 0.001$).

Lao et al (2001) fandt i et mindre men veludført retrospektivt kohorte studie i Hongkong med 163 α-thalassæmi minor og 163 uden thalassæmi (matchet på alder, ethnicitet og paritet), at der var lavere hæmoglobin i 3. trimester ved thalassæmi minor ($10.7\text{g/dl SD} \pm 1.0$ vs $11.7\text{ g/dl SD} \pm 0.9$; $p < 0.0001$) og let øget forekomst af antepartum blødning (12.3% vs 5.5%; $p = 0.031$) (4). Resultaterne skal tages

med forbehold da der kun blev gjort univariate analyser. Ved multivariant analyse fandt de til gengæld signifikant øget forekomst af GDM blandt α -thalassæmi minor ifht. kontroller (OR 11.74, 95 %, CI 6.37-21.63), justeret for maternal alder, prægravid BMI, og tidligere GDM. Det kan dog ikke udelukkes at der er nogen selektionsbias, da studiet kun inkluderer gravide med data på OGTT, og OGTT blev kun udført ved indikation og ikke rutinemæssigt.

Lao et al (1996) undersøger forekomsten af maternal komplikationer og perinatale outcomes i et retrospektivt studie af 817 anæmiske kvinder og 10.125 non-anæmiske kvinder i Hongkong (5). Blandt de 817 anæmiske er der 448 (54.8%) med α - eller β -thalassæmi minor, 21 (2.6%) med jernmangel og α/β -thalassæmi minor og 348 (42.6%) med udelukkende jernmangel. De sammenligner derpå forekomsten af flere outcomes for α/β -thalassæmi minor gruppen ifht. gruppen med anæmi grundet jernmangel. Her finder de signifikant forskel blandt α/β -thalassæmi minor gruppen ifht. gruppen med anæmi grundet jernmangel i hyppigheden af gestational diabetes/impaired glucose tolerance (9.4% vs 4.6%, $p < 0.025$). Dette er ikke videreundersøgt i multivariate analyser og skal derfor tages med forbehold. Ligeledes er non-anæmiske ikke undersøgt for thalassæmi minor og der er ingen sammenligning med thalassæmi minor og non-anæmiske. Det er således kun en undergruppe af thalassæmi minor med anæmi der undersøges her.

Charoenboon et al. (2015) udførte et retrospektivt kohortestudie af singleton gravide med β -thalassæmi minor (n=597) sammenlignet med raske kontroller (n=1194) (6). Kvinderne med bærertilstand havde signifikant lavere hæmoglobin i første trimester ($p = 0,001$). Der var ikke øget risiko for antepartum blødning RR 0.82 (0.38-1.17, $p = 0.608$) eller postpartum blødning RR 1.2 (0.71-2.04, $p = 0.502$). Dette blev dog kun undersøgt i en univariat analyse. De to grupper var ens i forhold til baseline karaktertræk inkl. BMI ($p = 0.8$) og kvinder med præeksisterende hypertension og diabetes var ekskluderet.

Sheiner et al. (2004) (7) udførte et retrospektiv kohortestudie af gravide med β -thalassæmi minor (n=261) sammenlignet med raske kontroller (n=15893). Der var signifikant øget forekomst af anæmi under graviditeten ved thalassæmi minor (2.6% vs. 26.4%, $p = 0.03$) og der blev påvist øget risiko for transfusioner under graviditeten OR 3.7 (2.2-6.3, $p < 0.001$). Der var ikke øget risiko for postpartum blødning OR 0.9 (0.1-6.4, $p = 0.9$). Der blev kun foretaget univariate analyser af disse outcomes.

Resume af evidens

Evidensgrad

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

Kliniske rekommandationer

Styrke

Man bør sandsynligvis screene for anæmi hos gravide med α - og β -thalassæmi minor i 1. og 3. trimester	C
--	---

Referencer:

1. Ruangvutilert P, Phatihattakorn C, Yaiyiam C, Panchalee T. Pregnancy outcomes among women affected with thalassemia traits. *Arch Gynecol Obstet*. 2023 Feb;307(2):431-438. doi: 10.1007/s00404-022-06519-y. Epub 2022 Mar 26. PMID: 35347380; PMCID: PMC9918558.
2. Hanprasertpong T, Kor-anantakul O, Leetanaporn R, Suntharasaj T, Suwanrath C, Pruksanusak N, Pranpanus S. Pregnancy outcomes amongst thalassemia traits. *Arch Gynecol Obstet*. 2013 Nov;288(5):1051-4. doi: 10.1007/s00404-013-2886-9. Epub 2013 May 17. PMID: 23681496; PMCID: PMC3824192.
3. Amooee S, Samsami A, Jahanbakhsh J, Karimi M. The pregnancy outcome in patients with minor β -thalassemia. *Iran J Reprod Med [Internet]*. 2011 [cited 2022 Jul 2];9(1):9. Available from: /pmc/articles/PMC4212139/
4. Lao, L F Ho. *Diabetologia*. 2001 Aug;44(8):966-71. doi: 10.1007/s001250100594. PMID: 11484072 DOI: 10.1007/s001250100594. Alpha-Thalassaemia trait and gestational diabetes mellitus in Hong Kong
5. Lao TT, Pun TC. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1996 Sep;68(1-2):53-8. doi: 10.1016/0301-2115(96)02479-7. PMID: 8886682. Anaemia in pregnancy--is the current definition meaningful?
6. Charoenboon C, Jatavan P, Traisrisilp K, Tongsong T. Pregnancy outcomes among women with beta-thalassemia trait. *Arch Gynecol Obstet [Internet]*. 2016 Apr 1 [cited 2022 Sep 6];293(4):771-4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26476831/>
7. Sheiner E, Levy A, Yerushalmi R, Katz M. Beta-thalassemia minor during pregnancy. *Obstetrics and gynecology [Internet]*. 2004 Jun [cited 2022 Nov 21];103(6):1273-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15172864/>

Placentamedieret sygdom (Thalassæmi minor/anlægsbærer tilstand (α - og β))

Problemstilling:

Er der en sammenhæng mellem thalassæmi bærertilstand og øget risiko for placentamedieret sygdom (gestationel hypertension og præeklamsi)? Risiko for IUGR beskrives under afsnit om fosterkonsekvenser.

Evidens:

De fleste studier af sammenhængen mellem thalassæmi minor og placentamedieret sygdom er retrospektive kohortestudier af ringe kvalitet. Der er fundet to retrospektive kohortestudier (Charoenboon (2015) og Lao (2001)) af god kvalitet samt et enkelt brugbart systematisk review Jans (2010), mens de resterende studier har metodiske problemer eller anvender kun univariate analyser trods signifikant fund.

De to retrospektive kohortestudier og det systematiske review finder ikke øget risiko for præeklamsi ved hæmoglobinopati bærertilstand.

Et systematisk review af Jans et al. (2010) undersøger maternelle og neonatale komplikationer hos hæmoglobinopati bærere (I). Der skelnes ikke mellem thalassæmi- og seglcelle-bærertilstand. Der er identificeret tre studier der kigger på sammenhængen mellem gestationel hypertension og bærertilstand, hvor ingen finder en signifikant sammenhæng. Tre studier undersøger sammenhængen med præeklamsi, hvoraf ingen finder signifikant øget risiko ved bærertilstand.

Charoenboon et al. (2015) fandt i et retrospektivt kohortestudie ikke øget risiko for præeklampsi hos singleton gravide med β -thalassæmi minor (n=597) sammenlignet med raske kontroller (n=1194) (2). RR for præeklampsi var 0,92 (95% CI 0,63-1,33), og blev da kun analyseret i univariat analyse. De to grupper var ens i forhold til baseline karaktertræk inkl. BMI ($p=0,8$) undtaget hæmoglobin-niveau ($p=0,001$) og kvinder med præeksisterende hypertension og diabetes var ekskluderet.

Lao et al (2001) fandt i et mindre men veludført retrospektivt kohorte studie i Hongkong med 163 α -thalassæmi minor og 163 uden thalassæmi (matched på alder, ethnicitet og paritet), at der ikke var signifikant forskel i hyppigheden af præeklampsi ved α -thalassæmi minor ifht kontroller (5.5% vs 4.3%, $p>0,05$) (3).

Studier der kun anvender univariate analyser trods signifikante fund eller har andre metodiske problemer:

I et retrospektivt kohortestudie af Sheiner et al. (2004) af gravide med beta thalassæmi minor (n=261) sammenlignet med raske kontroller (n=15893) blev der ikke fundet sammenhæng mellem beta thalassæmi minor og præeklampsi ($p=0,65$) i univariat analyse (4). Thalassæmi screening blev lavet ved familiehistorik eller ved anæmi, og der var ikke foretaget systematisk screening i populationen, hvorved nogen thalassæmi bærere kan have været endt i kontrolgruppen.

Traisirilip et al. (2017) udførte et retrospektivt kohortestudie af gravide med alpha thalassæmi minor (n=590) sammenlignet med raske kontroller (n=5925) (5). Der blev ikke påvist signifikant øget risiko for præeklampsi for thalassæmi-bærere RR 0,88 (95% CI 0,63-1,24) i univariat analyse. Informationer om andre risikofaktorer end alder og paritet hos kvinderne blev ikke rapporteret i studiet.

I et retrospektivt kohortestudie Amooe et al. (2010) af gravide med beta thalassæmi minor (n=510) sammenlignet med raske kontroller (n=512) blev der ikke fundet sammenhæng med præeklampsi (4,8% vs. 6,8%, $p=0,12$) i univariat analyse og derfor ikke undersøgt i en justeret analyse (6).

Hanprasertpong et al. (2013) finder i et retrospektivt kohortestudie af kvinder med thalassæmi minor (n=739) sammenlignet med kontroller (n=799) signifikant øget forekomst af præeklampsi blandt kvinder med thalassæmi minor, RR 1,73 (1,01-3,0) (7). De anvender kun univariat analyse og justerer ikke for mulige confounders, trods gruppen med thalassæmi minor har signifikant højere BMI og højere andel nullipara.

I et retrospektivt kohortestudie af gravide med beta thalassæmi minor (n=115) sammenlignet med en matchet kontrolgruppe (n=115) fandt Falcone et al. (2022) ingen øget forekomst af præeklampsi (1,7% vs. 3,6% hos kontrolgruppen ($p=0,66$)) (8). Præeklampsi var dog ikke et primært endemål for studiet, som omhandlede risikoen for gestationel diabetes.

Resume af evidens:

Evidensgrad

Der er sandsynligvis ikke øget forekomst af præeklampsi ved thalassæmi bærertilstand.	2b
---	----

*Kliniske rekommandationer:**Styrke*

Der skønnes ikke af være øget risiko for placentamedieret sygdom (præeklampsi eller gestationel hypertension) ved thalassæmi-bæretilstand.	B
--	---

Referencer:

1. Jans SMPJ, de Jonge A, Lagro-Janssen ALM. Maternal and perinatal outcomes amongst haemoglobinopathy carriers: a systematic review. *Int J Clin Pract* [Internet]. 2010 Nov [cited 2022 Nov 21];64(12):1688–98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20946275/>
2. Charoenboon C, Jatavan P, Traisrisilp K, Tongsong T. Pregnancy outcomes among women with beta-thalassemia trait. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2022 Sep 6];293(4):771–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26476831/>
3. Lao, L F Ho. *Diabetologia*. 2001 Aug;44(8):966-71. doi: 10.1007/s001250100594. PMID: 11484072 DOI: 10.1007/s001250100594. Alpha-Thalassaemia trait and gestational diabetes mellitus in Hong Kong
4. Sheiner E, Levy A, Yerushalmi R, Katz M. Beta-thalassemia minor during pregnancy. *Obstetrics and gynecology* [Internet]. 2004 Jun [cited 2022 Nov 21];103(6):1273–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15172864/>
5. Traisrisilp K, Jatavan P, Tongsong T. A retrospective comparison of pregnancy outcomes between women with alpha-thalassaemia 1 trait and normal controls. *J Obstet Gynaecol* [Internet]. 2017 [cited 2022 Jun 29];37(8):1000–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28599577/>
6. Amooee S, Samsami A, Jahanbakhsh J, Karimi M. The pregnancy outcome in patients with minor β -thalassemia. *Iran J Reprod Med* [Internet]. 2011 [cited 2022 Jul 2];9(1):9. Available from: </pmc/articles/PMC4212139/>
7. Hanprasertpong T, Kor-anantakul O, Leetanaporn R, Suntharasaj T, Suwanrath C, Pruksanusak N, Pranpanus S. Pregnancy outcomes amongst thalassemia traits. *Arch Gynecol Obstet*. 2013 Nov;288(5):1051-4. doi: 10.1007/s00404-013-2886-9. Epub 2013 May 17. PMID: 23681496; PMCID: PMC3824192.
8. Falcone V, Heinzl F, Itariu BK, Reischer T, Springer S, Muin DA, et al. Gestational Diabetes Mellitus in Pregnant Women with Beta-Thalassemia Minor: A Matched Case-Control Study. *J Clin Med* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2022 Sep 14];11(7). Available from: </pmc/articles/PMC9000028/>

Seglcellesygdom

Dette afsnit beskæftiger sig kun med seglcellesygdom (SCD) og derfor ikke de kvinder, der er heterozygote/anlægsgæberer (se nedenstående afsnit)

Der er søgt på pubmed på engelsk sickle cell disease and pregnancy op til januar 2023. Desuden tages der udgangspunkt i RCOG greentop guideline “Management of Sickle Cell Disease in Pregnancy” inkl. litteraturlister (1) samt det engelske Sickle Cell Society's anbefalinger.

Prækonceptionelt

SCD er associeret med både maternelle og føtale komplikationer i graviditeten. Anæmi og seglcellesmerter er de hyppigste maternelle komplikationer, og de opstår hos ca 50% af gravide med SCD (1-5). Derudover ses en øget forekomst af sepsis, pneumoni, asymptomatisk bakteriuri, underlivsinfektioner og venøse tromboser.

Der er øget incidens af perinatal mortalitet, præterm fødsel, intrauterin væksthæmning (IUGR), gestationel hypertension og præeklamsi (1-14).

Forud for graviditeten anbefales det, at der foretages ekkokardiografi pga. øget risiko for pulmonal hypertension (12). Desuden anbefales det, at patienten ses af en øjenlæge mhp. vurdering af proliferativ retinopati.

Blodtryksmåling og urinstiks anbefales for at identificere kvinder med hypertension og/eller proteinuri. Blodprøver for lever- og nyrefunktion for at identificere nefropati og/eller aftagende leverfunktion (15).

Hvis kvinden har fået hyppige transfusioner, skal man være opmærksom på jernophobning. I disse tilfælde anbefales MR T2* af lever og hjerte. Jern-kelerende behandling anbefales hos de kvinder, der har signifikant jern-overload (se Thalassæmi major afsnittet).

Hvis kvindens partner er bærer af en hæmoglobinopati, kan parret henvises til en fertilitetsklinik mhp. præimplantations diagnostik (PGD).

Vaccinationsstatus: Der anbefales rutinemæssigt pneumokokvaccine hver 5 år for at mindske risikoen for infektioner. Er denne ikke givet, tilrådes vaccine mindst 1 måned inden forsøg på konception (16). Det samme gælder vaccination mod *Haemophilus influenzae* b.

RCOG (1) anbefaler folinsyre 5 mg dagligt forud for graviditeten samt gennem hele graviditeten for at nedsætte risikoen for neuralrørsdefekter samt til at kompensere for det øgede forbrug af folat gennem graviditeten hos SCD patienter.

Patienter med SCD er ofte i behandling med flere medikamina for at bedre sygdommen og dens følgetilstande. Evt. behandling med hydroxycarbamid skal pauseres tre måneder forud for og gennem hele graviditeten (17). Hvis patienten får angiotensinkonverterende enzym-hæmmere (ACE-hæmmere) eller angiotensinreceptor II-blokkere pauseres dette gerne en måned inden planlagt graviditet; alternativt kan der skiftes til et af de præparater, vi har god erfaring med at bruge i graviditeten.

Antenatalt

Grundet den let øgede risiko for præeklamsi anbefales 150 mg Magnyl (acetylsalicylsyre) dagligt fra GA 12 (1).

Grundig information om at undgå udløsende faktorer for seglcelle kriser såsom ekstreme temperaturer, udmattelse eller dehydrering. Hyperemesis med opkastninger kan føre til dehydrering, så kvinden skal informeres om at søge læge, hvis hun oplever dette.

Skal anbefales influenza vaccination som hos alle andre gravide.

Hvis kvinden har fået en eller flere transfusioner tidligere, skal hun have udført erythrocyt-antistof screentest for at afdække evt. alloimmunisering. Anbefales udført i tidlig graviditet, og hvis negativ, da igen i GA 25.

Der anbefales screening for HIV, hepatitis B og C (som standard allerede er i Danmark).

Test af partner for hæmoglobinopati status, hvis det ikke er gjort prækonceptionelt.

Folinsyre som ovenfor angivet.

Jerntilskud kun ved dokumenteret jernmangel (men skal så også anbefales). De kvinder, der får transfusioner, har formentlig rigeligt jern som følge af ophobning.

RCOG anbefaler lavmolekylært heparin ifb. hospitalsindlæggelser (profylaktisk dosis)

Grundet den øgede risiko for urinvejsinfektioner, anbefales urindyrkning x 1 månedligt.

Blodtryk og urinstix ved hver konsultation.

Ultralyd: Tilvækstscanninger hver 4. uge fra GA 24, da der er risiko for intrauterin væksthæmning.

Transfusioner: Kronisk forebyggende transfusioner anbefales ikke ved ukompliceret seglcellesygdom grundet manglende data af god kvalitet (18), Overvejes i tæt samarbejde med hæmatolog ved kompliceret sygdom (1, 19), da nogle studier har indikeret gavnlig effekt på

maternelle komplikationer inkl. mortalitet (18). Effekt på føtale outcomes er ukendt. Transfusion er ofte indiceret ved akutte SCD komplikationer (f.eks. acute chest syndrome) og håndteres efter hæmatologiske guidelines

Kliniske rekommandationer:

Styrke

Anbefaling af 5 mg folinsyre dagligt prækonceptionelt og gennem hele graviditeten	D
Anbefaling af 150 mg magnyl dagligt fra GA 12 grundet øget risiko for præeklamsi	D
Undgå faktorer, der kan udløse seglcellekriser såsom ekstreme temperaturer, dehydrering og udmattelse	D
Hyperemesis kan medføre dehydrering og dermed seglcellekrise, hvorfor kvinder med seglcellesygdom skal henvende sig ved hyperemesis, så det kan afhjælpes bedst muligt	D
Kun jerntilskud hvis der er jernmangel (lav ferritin)	D
Rutinemæssige blodtransfusioner anbefales ikke under graviditeten	A
Erythrocyt antistofscreeningstest hvis tidligere transfusioner	D

Håndtering af akutte seglcellesmerter under graviditeten

Disse akutte smerteanfald opstår som følge af vasookklusion medførende iskæmi og undertiden nekrose. Smerterne er ofte lokaliseret til skelettet, hyppigst ekstremiteter, ryg, bækken og thorax. Udløsende faktorer, udover graviditet, er infektion, dehydrering, lav ilttension, ekstrem fysisk træning, emotionel stress, alkoholindtag, koldt vejr og medicinske sygdomme som f.eks diabetes (14, 17).

1. Smertebehandling iværksættes akut. Ved indlæggelseskrævende smerter bør man påbegynde opioidbehandling. I første omgang som bolus og efterfølgende gerne som pumpebehandling (14). Konferer altid med en hæmatolog ved modtagelse af en patient med akutte seglcellesmerter. Ved milde til moderate smerter benyttes primært paracetamol og NSAID (NSAID dog kun i meget begrænset omfang og kun til GA 32).
2. Saturation holdes > 94%
3. Røntgenundersøgelse af thorax
4. Blodprøver: Væsketal, infektionstal og hæmatologi
5. Dyrkning af urin og blod
6. Væskebolus 0.5 l
7. Der tilstræbes væskeindtag på 60 ml/kg/24 timer
8. I.v. antibiotika ved febrilia
9. Tromboseprofylakse under indlæggelse

Håndtering af acute chest syndrome under graviditeten

Acute chest syndrome (ACS) er en alvorlig komplikation og hyppig dødsårsag hos patienter med SCD. Tilstanden forekommer hos 7-20% af de gravide kvinder med SCD (17). Syndromet er defineret ved forekomst af nyttilkomne lungeinfiltrater kombineret med febrilia og/eller respiratoriske symptomer. Symptomerne kan inkludere brystmerter, desaturation, takypnø,

takykardi og febrilia (20). Tilstanden minder om en svær pneumoni, og infektion er formentlig en vigtig ætiologisk faktor.

Differentialdiagnostisk er det svært at skelne ACS fra en lungeemboli eller pneumoni. Måling af D-dimer niveau kan ikke anvendes, da dette kan være forhøjet som følge af både graviditeten, ACS, lungeemboli og infektion.

Ved mistanke om ACS påbegyndes der akut smertebehandling samt bredspektret antibiotisk behandling og terapeutisk antikoagulation. Ved hæmoglobinniveau < 4 mmol/l gives der simple blodtransfusioner. Patienten skal behandles tværfagligt (obstetrikere, hæmatolog og anæstesiolog) mhp. udskiftningstransfusioner, og hvor intensiv behandling kan blive nødvendig (14).

Håndtering af infektioner under graviditeten

Infektioner med kendt fokus bør som udgangspunkt behandles som hos andre gravide (14). Det er dog vigtigt at huske på, at SCD patienters milt ikke fungerer, så de er funktionelt aspleniske og derfor i risiko for at få invasive infektioner med kapselbærende bakterier. Ved febrilia med ukendt fokus skal antibiotikabehandling med pneumokokdække iværksættes akut.

Kliniske rekommandationer:

Styrke

Gravide kvinder med seglcellesygdom med akut opståede smerter skal tilses omgående	D
Smertebehandling, ilt og væske som ovenfor anført	D
Tromboseprofylakse ved indlæggelse	D

Intra-partum

Vaginal fødsel er ikke kontraindiceret, og sectio foretages kun på obstetrisk indikation.

Igangsættelse eller planlagt sectio anbefales af RCOG i gestationsuge 38 til 40 (1). Der findes ikke randomiserede studier mht. timingen af fødslen, men da det anses for en høj-risiko graviditet, anbefales fødsel inden termin (fra GA 38+) for at nedsætte risikoen for sene graviditetskomplikationer.

Nekrose af caput femoris ses relativt ofte hos kvinder med SCD, og alloplastik kan reducere mulige fødestillinger, hvorfor der bør laves en fødeplan, hvor dette er indtænkt.

Der bør køres kontinuerlig CTG pga. øget risiko for placentasygdom og dermed føtalt stress (1).

Den fødende holdes varm og anbefales at hvile, når det er muligt. Ligeledes bør der foretages intermitterende pulsoxymetri af den fødende, da ilt saturationen skal holdes > 94% under hele fødslen. Der bør være lav tærskel for intravenøs indgift af væske, og man skal være særligt opmærksom på dehydrering ved langvarige forløb.

Smertebehandling med epiduralkateter anbefales, da smerter under en fødsel kan præcipitere en krise.

Det anbefales at bestille forlig på 2 portioner blod til patienter med SCD, da det kan være svært at skaffe passende blod, og samtidig skal alloimmunisering af mater forebygges (14).

Regional anæstesi anbefales til sectio (1).

Kliniske rekommandationer:

Styrke

Kan stille mod vaginal fødsel med igangsættelse ved GA 38+0	D
---	---

Sectio kun på obstetrisk indikation	D
Undgå udmattelse og dehydrering under fødslen	D
CTG under fødsel anbefales	D
Regional anæstesi anbefales ved sectio	D

Post-partum

Oprethold saturation > 94% og sikre god hydrering.

Lavmolekylært heparin 7 dage postpartum efter vaginal fødsel og 6 uger efter sectio (1).

Kvinden skal være godt smertedækket og motiveres til mobilisering.

Ved tegn til infektion påbegyndes antibiotisk behandling straks.

Hvis kvinden skal genoptage hydroxycarbamidbehandling frarådes amning, ellers ikke (15).

Kliniske rekommandationer:

Styrke

Oprethold saturation > 94% og sikre god hydrering	D
Lavmolekylært heparin 7 dage postpartum efter vaginal fødsel og 6 uger efter sectio	D

Referencer:

1. Management of Sickle Cell Disease in Pregnancy. RCOG: Green-top guideline No. 61. July 2011.
2. Powars DR, Sandhu M, Niland-Weiss J, Johnson C, Bruce S, Manning PR. Pregnancy in sickle cell disease. *Obstet Gynecol.* 1986 Feb;67(2):217-28.
3. Al Jama FE, Gasem T, Burshaid S, Rahman J, Al Suleiman SA, Rahman MS. Pregnancy outcome in patients with homozygous sickle cell disease in a university hospital, Eastern Saudi Arabia. *Arch Gynecol Obstet.* 2009 Nov;280(5):793-7.
4. Rajab KE, Issa AA, Mohammed AM, Ajami AA. Sickle cell disease and pregnancy in Bahrain. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006 May;93(2):171-5.
5. Al Kahtani MA, AlQahtani M, Alshebaily MM, Abd Elzaher M, Moawad A, Aljohani N. Morbidity and pregnancy outcomes associated with sickle cell anemia among Saudi women. *Int J Gynaecol Obstet.* 2012 Dec;119(3):224-6.
6. Tuck SM, Studd JW, White JM. Pregnancy in sickle cell disease in the UK. *Br J Obstet Gynaecol* 1983;90:112-7.
7. Smith JA, Espeland M, Bellevue R, Bonds D, Brown AK, Koshy M. Pregnancy in sickle cell disease: experience of the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Obstet Gynecol* 1996;87:199-204.
8. Afolabi BB, Iwuala NC, Iwuala IC, Ogedengbe OK. Morbidity and mortality in sickle cell pregnancies in Lagos, Nigeria: a case control study. *J Obstet Gynaecol* 2009;29:104-6.
9. Sun PM, Wilburn W, Raynor BD, Jamieson D. Sickle cell disease in pregnancy: twenty years of experience at Grady Memorial Hospital, Atlanta, Georgia. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:1127-30.
10. Serjeant GR, Loy LL, Crowther M, Hambleton IR, Thame M. Outcome of pregnancy in homozygous sickle cell disease. *Obstet Gynecol* 2004;103:1278-85.

11. Chakravarty EF, Khanna D, Chung L. Pregnancy outcomes in systemic sclerosis, primary pulmonary hypertension, and sickle cell disease. *Obstet Gynecol* 2008;111:927–34.
12. Howard RJ, Tuck SM, Pearson TC. Pregnancy in sickle cell disease in the UK: results of a multicentre survey of the effect of prophylactic blood transfusion on maternal and fetal outcome. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:947–51.
13. Boafor TK, Olayemi E, Galadanci N, Hayfron-Benjamin C, Dei-Adomakoh Y et al. Pregnancy outcomes in women with sickle-cell disease in low and high income countries: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2016 Apr; 123(5):691-98.
14. Christensen T, Nardo-Marino A, Glenthøj A, Beck Sørensen M. Seglcellesygdom og graviditet. Statusartikel. *Ugesk Læger* 202; 182: V06200420.
15. Sickle Cell Society. Standards for the Clinical Care of Adults with Sickle Cell Disease in the UK. London: Sickle Cell Society; 2018.
16. Pre-conceptual advice. 1: Standards for the Clinical Care of adults with sickle cell disease in the UK. 2nd ed. Sickle Cell Society, 2018: 171.
17. Villers MS, Jamison MG, De Castro LM et al. Morbidity associated with sickle cell disease in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 125.e1.
18. Malinowski AK, Shehata N, D'Souza R, Kuo KH, Ward R, Shah PS, Murphy K. Prophylactic transfusion for pregnant women with sickle cell disease: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2015 Nov 19;126(21):2424-35; quiz 2437.
19. Chou ST, Alsawas M, Fasano RM, Field JJ, Hendrickson JE, Howard J, Kameka M, Kwiatkowski JL, Pirenne F, Shi PA, Stowell SR, Thein SL, Westhoff CM, Wong TE, Akl EA. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: transfusion support. *Blood Adv*. 2020 Jan 28;4(2):327-355.
20. Firth PG, Head CA. Sickle cell disease and anesthesia. *Anesthesiology* 2004; 101: 766-85.

Seglcellebærertilstand

Føtale og perinatale konsekvenser (Seglcellebærer)

Problemstilling:

Er der en sammenhæng mellem seglcellebærertilstand og lav fødselsvægt? Er der en sammenhæng mellem seglcellebærertilstand og dårligt perinatalt outcome udover lav fødselsvægt (eksempelvis præterm fødsel, indlæggelse på neonatal afdeling (NICU), lav apgar)?

Evidens:

De fleste studier på sammenhængen mellem seglcellebærertilstand (sickle cell trait) og føtale/perinatale outcomes er retrospektive kohorte studier. Nogle af studierne var af meget ringe kvalitet og der rapporteres kun på univariate analyser, der angives ikke klare definitioner, samt studierne var gamle og/eller små. Disse er ikke medtaget i dette afsnit grundet det større antal af studier af bedre evidens. I en del af studierne sammenlignes sickle cell trait (SCT) vs. sickle cell disease (SCD) vs. kontroller.

Flere studier undersøgte om der var en sammenhæng mellem SCT og lav fødselsvægt/SGA/IUGR, hvoraf studierne af god evidensgradering ikke fandt en sammenhæng ((Tan 2008, Wellenstein, Tita 2003, Stamilio, level 2b).

Fem studier finder ikke en sammenhæng mellem præterm fødsel/lavere gestationsalder og SCT (Bryant, Tita, Stamilio, level 2b) og (Desai, Adeyemi, level 4), mens 2 studier gør (Natu, Taylor, level 4).

Blandt studierne af bedre evidensgrad, finder ingen af studierne der undersøger sammenhængen mellem SCT og dødsfødsel en sammenhæng (Canelon og Tita, level 2b).

To studier (Desai, Abdulsalam, begge level 4) finder ikke øget risiko for spontan

abort/senabort/tidlig intrauterin fosterdød ved SCT, mens et enkelt studie gør (Taylor, level 4).

Endeligt er der 3 studier der undersøger sammenhæng mellem SCT og lav Apgar eller respiratorisk distress syndrom, hvoraf ingen finder en sammenhæng (Kasperek, Natu, Adeyemi, level 4).

Canelon et al (2021) (1) fandt i et større retrospektivt studie i Pennsylvanian (SCT n=1904 kvinder med 2482 fødsler, kontroller n=48492 kvinder med 61.051 fødsler) at der umiddelbart var en øget risiko for dødsfødsler (1.1% vs 0.8%. aOR 8.94; 95% CI, 1.05-75.79; $p = 0.045$). Der var en øget forekomst af afro-amerikanere blandt SCT gruppen. Når analyserne blev stratificeret således at de kun inkluderede afro-amerikanske kvinder forsvandt den øgede risiko (1.0 vs 1.1, 0.91 (0.59, 1.40), $p=0.67$). Analyserne var relevant justeret for rhesus og ABO inkompatibilitet, tidligere sectio, alder, civilstatus og gemelli.

Wellenstein et al. (2019) (2) foretog et retrospektivt kohortestudie af graviditeter hos kvinder med SCT sammenlignet med raske gravide (n=868, kontrolgruppe=30972). De undersøgte risikoen for SGA (defineret som vægt<10% af forventet justeret for GA). I en univariat analyse var der signifikant højere forekomst af SGA (8.39% ved SCT og 6.09% hos kontrolgruppen, $p=0.0072$) men i en multivariat analyse justeret for mulige confounders var sammenhængen mellem SCT og SGA ikke signifikant med OR 1.24 (0.97-1.60). Der blev justeret for maternel alder, race/etnicitet, BMI, essentiel hypertension og uddannelse. Kvinderne med SCT var yngre og havde højere BMI end kontrolgruppen. Der var i univariat analyse ikke øget forekomst af præterm fødsel (8.06 vs 7.6, $p=0.61$), og dette fund blev derfor ikke undersøgt yderligere i en justeret analyse.

Tan et al (2008) (3) undersøgte i et større retrospektivt kohorte studie i London af 505 SCT vs 16303 kontroller forskellen i fødselsvægt, samt i fødselsvægt percentilen ved brug af customized vækst kurver af Gardosi et al. Ved disse kurver justeres fødselsvægts percentilen for maternel højde, vægt, etnicitet, paritet, fosterkøn, gestationsalder. Fødselsvægten var lavere blandt SCT ifht. kontroller (-57g, $p=0.024$). Der var ingen signifikant forskel i customized percentilen (49% vs 47.5%, $p=0.32$). Der var tegn til en højere forekomst af large-for-gestational age blandt SCT (15.2% vs 12.2%, $p=0.037$). Der var flere hvide i kontrolgruppen, og forskellen i fødselsvægt og large-for-gestational age forsvandt når udelukkende kvinder af african/afro-caribien race blev sammenlignet (-12g, $p=0.71$, 15.9% vs 15.3%, $p=0.71$).

Bryant et al (2007) (4) foretog et middelstort retrospektiv kohorte studie blandt afro-amerikanske kvinder i USA, der havde født efter GA 24 (SCT n=326, kontroller n=4702). De undersøgte forekomsten af præterm fødsel før GA 37 uger samt før GA 32 uger. De finder en lavere risiko for præterm fødsel før GA 32 (Adj. OR 0.15 (0.05– 0.49), $p=0.002$) men ikke før GA 37 (Adj. OR 0.76 (0.52 – 1.12), $p=0.16$). Analyserne er justeret for maternel alder, paritet, tidligere præterm fødsel, antal fostre (singleton, gemelli etc), bruger af Medicaid, sen opstart af svangrekontroler, hæmatokrit ved indlæggelse og rygning. Forfatterenes eneste mulige forklaring på den overraskende nedsat risiko for præterm fødsel, er en positiv selektion af SCT i non-malarial områder.

I et stort retrospektivt kohortestudie af Tita et al. (2007) (5) af 3019 graviditeter hos 1818 afroamerikanske kvinder med SCT sammenlignet med raske kontroller (n= 32724 graviditeter hos 19544 kvinder) blev der ikke påvist øget risiko for perinatale komplikationer eller mortalitet ved SCT. I univariat analyse var der ikke øget risiko for perinatal mortalitet inkl. dødsfødsel, præmatur

fødsel (< GA 37), fødselsvægt < 2500g eller SGA. I multivariat analyse justeret for potentielle confounders var der fortsat ikke øget risiko for perinatal mortalitet OR 0.7 (0.5-1.0), dødsfødsel OR 0.6 (0.3-0.9), præmatur fødsel OR 0.8 (0.7-0.9) eller fødselsvægt <2500g OR 0.9 (0.8-1.1). Overraskende blev der faktisk påvist signifikant lavere risiko for dødsfødsel og præmatur fødsel ved SCT. I analysen blev der justeret for alder, paritet, tobak, flerfoldgraviditet, tobak, alkohol, stofmisbrug og medicinske komorbiditeter (diabetes og essentiel hypertension), men studiet indeholdt ikke information om BMI hos kvinderne.

Stamilio et al. (2003) (6) fandt i et mindre retrospektivt kohortestudie (gravide med SCT n=87, kontrol=1998) ingen øget risiko for perinatale komplikationer ved SCT. Der var ikke signifikant øget risiko for lav fødselsvægt defineret som <2500g med RR 0.9 (0.5-1.3, $p=0.86$) eller præterm fødsel defineret som <GA 37 med RR 1.0 (0.6-1.9, $p=0.89$) og disse endemål blev da ikke undersøgt videre med multivariat analyse. SCT-kohorten havde højere BMI og højere forekomst af gestationel diabetes (GDM), men dette øgede ikke forekomsten af perinatale komplikationer.

Herunder følger en gennemgang af kohorte og cross-sectionelle studier hvor der kun er angivet **univariate analyser** selvom der er fundet signifikante forskelle, og der dermed ikke er justeret for mulige confounding faktorer som maternel alder, lav socio-økonomisk status og ethnicitet, som ligeledes kan have en indflydelse på fødselsvægten.

Kasperek et al. (2021) (7) undersøgte i et retrospektivt kohortestudie gravide med hæmoglobinopati-bærertilstand (n=172) sammenlignet med raske kontroller (n=360). De inkluderede 24 kvinder med SCT, 84 med β -thalassæmi minor og 40 med α -thalassæmi minor. Der blev ikke påvist signifikant øget incidens af IUGR (5.1% vs. 3.9%, $p=0.498$), fødselsvægt<2500 g (12.5% vs 11.4%, $p=0.67$), APGAR<5 ved 5 min (2.3% vs 2.0%, $p=0.75$), dødsfødsel (0% vs 0,3%, $p=1.0$), neonatal død (0.6% vs 0.6% $p=1.0$) men signifikant øget forekomst af føtal acidose (14.9% vs 6.0%, $p=0.012$). Studiet undersøgte dog alle hæmoglobinopati-bærertilstande samlet og brugte kun univariat analyse, så resultatet kan være påvirket af confounders. Kvinderne med hæmoglobinopati-bærertilstand havde signifikant højere BMI sammenlignet med kontrolgruppen.

Desai et al (2017) (8) fandt i et større retrospektivt kohorte studie af tribal kvinder i Indien med 131 SCD, 1645 SCT og 8743 kontroller at der var en signifikant øget forekomst af dødsfødsel ved SCT ifht kontroller (4.4% vs 3.6%, OR 1.41 (1.09-1.85)). Der var ikke en signifikant øget forekomst af LBW og IUGR under graviditeten ved SCT ifht kontroller (LBW: 721 (43.8%) vs 3626 (43.9%), OR 1.01 (0.9 – 1.11); IUGR: 31 (1.9%) vs 134 (1.6%), OR 1.15 (0.78 – 1.71), ej heller en signifikant øget forekomst blandt SCT af spontan abort (OR 1.09 (0.78-1.22) eller præterm fødsel (SCT 17.4% vs kontrol 17.7%, OR 0.98 (0.85 - 1.13)). I analyserne justeres kun for fødselsåret, og definitionen af IUGR under graviditeten er ikke angivet.

Natu et al (2014) (9) fandt i et mindre retrospektivt kohorte studie (n= 54 SCT, n=25 SCD, n=500 kontroller, match på maternel alder) af tribal kvinder i Indien at der var en øget forekomst af IUGR ved SCT ifht kontroller (IUGR 24% vs 5.5%, $p<0.001$), men ikke for SGA (<10 percentil) (SGA 24% vs 14.5%, $p=0.18$). Reference kurve for SGA var ikke angivet og IUGR var ikke tydeligt defineret. Derudover var der en øget forekomst af præterm fødsel (12.9% vs 4.8%, $p=0.023$) og lavere forekomst af levende fødte (74% vs 91.2%, $p=0.001$). Der var grænse-signifikant øget forekomst af intrauterine fosterdød (7.4% vs 2.3%, $p=0.074$) og dødsfødsel (5.5% vs 1.4%, $p=0.064$). Der var ingen forskel i forekomsten af respiratory distress syndrom (RDS) (6% vs 8.2%, $p=0.79$). Der er ikke nærmere specificeret kriterier for overstående outcomes.

Taylor et al (2006) (10) sammenlignede i et retrospektivt kohorte studie i USA 180 SCT med 180 kontroller matchet på ethnicitet og fødsel samme dag. De fandt lavere fødselsvægt (2114 SD 1093 g vs 2672 SD 942 g; $p < 0.001$) og højere forekomst af IUGR (12% vs 7%). IUGR var ikke defineret. De fandt ligeledes lavere gestationsalder ved fødslen (233 (33+2) SD 45 dage vs 255 (36+3) SD 34 dage; $p < 0.001$). Der er kun foretaget univariate analyser, og det er muligt den lavere fødselsvægt skyldes lavere gestationsalder ved fødslen. Der var også en højere forekomst af IUFD/senabort ved SCT (9.7% vs 3.5%, $p = 0.015$). Over 50% fandt dog sted før gestationsalder 24 uger, og de fleste var således senaborter. I kohorten er der høj co-morbiditet med højt BMI (gns 35), høj forekomst af hypertensiv lidelse (16%), anden større (undefineret) sygdom (70%), samt lav socio-økonomisk status (85%). Det kan derfor overvejes om kohorten er repræsentativ for gravide i Danmark, samt om resultaterne ville have været anderledes i multivariate analyser.

Adeyemi et al (2006) (11) fandt i et mindre prospektivt kohorte studie i Nigeria (SCT n=210, kontrol n=210, udvalgt baseret på næste gravide kvinde registeret i svangreklinikken og født på Awolowo University Teaching Hospital), at der ingen forskel var i forekomst af IUGR (2.4% vs 1.9%, $p = 0.99$), LBW eller macrosomia (SCT: 15.9%/7.9% vs. kontrol: 17.8%/5.3%, $p = 0.50$), præterm fødsel (20% vs 15.7%, $p = 0.42$) eller dødsfødsler (1.0% vs 3.3%, $p = 0.20$). De fandt at der var en ens hyppighed af Apgar <7 ved 1min (11.7% vs 12.9%), men at denne hyppighed var lavere blandt SCT ved 5 min (0.9% vs 4.9%, $p = 0.04$). Forfatterne spekulerer at SCT giver en fordel ifht respons på hypoxi og dette forklarer den hurtigere bedring.

Abdulsalam et al (2003) (12) fandt i en mindre prospektivt kohorte studie i Syrien af 98 SCT og 402 kontroller, inkluderet i en palæstinensisk flygtningelejr at der ved sammenligning af SCT ifht kontroller ingen forskel var i hyppigheden af LBW (14.4% (14/97) vs 12.7% (50/393), RR 1.1 (0.7-2.0)), spontan abort (1% (1/98) vs 2.2% (9/402), RR 0.5 (0.06-3.6)) eller perinatal mortalitet (4.1% (4/97) vs 1.5% (6/393), RR 2.7 (0.8-9.4)).

Resume af evidens:

Evidensgrad

Der er sandsynligvis ikke øget forekomst af lav fødselsvægt og væksthæmning ved seglcellebærertilstand.	2b
Der er sandsynligvis ikke øget risiko for præterm fødsel ved seglcellebærertilstand	2b
Der er sandsynligvis ikke øget risiko for dødsfødsel ved seglcellebærertilstand	2b
Det er ikke sikker evidens der kan be- eller afkræfte om der er øget risiko for spontan abort, senabort eller tidlig intrauterine fosterdød ved seglcellebærertilstand	5
Der foreligger ikke evidens for at der er øget risiko for lav Apgar eller respiratory distress syndrom ved seglcellebærertilstand	4

Kliniske rekommandationer:

Styrke

Der skønnes ikke at være evidens for screening for væksthæmning eller lav fødselsvægt hos gravide med seglcellebærertilstand	B
Det skønnes ikke nødvendigt med skærpet opmærksomhed for præterm fødsel hos gravide med seglcellebærertilstand	B
Der skønnes ikke af være grund til at anbefale skærpet opmærksomhed på risiko for dødsfødsel ved seglcellebærertilstand.	B

Der foreligger ikke sufficient evidens for eller imod om der er behov for skærpet opmærksomhed på risiko for abort eller tidlig intrauterine fosterdød ved seglcellebærertilstand	D
Det formentligt ikke nødvendigt med skærpet opmærksomhed på risiko for negative/perinatale konsekvenser ved seglcellebærertilstand	C

Referencer:

1. Canelón SP, Butts S, Boland MR. Evaluation of Stillbirth Among Pregnant People With Sick Cell Trait. *JAMA Netw Open*. 2021 Nov 1;4(11):e2134274.
2. Wellenstein WL, Sullivan S, Darbinian J, Ritterman Weintraub ML, Greenberg M. *AJP Adverse Pregnancy Outcomes in Women with Sick Cell Trait*. Rep. 2019 Oct;9(4):e346-e352.
3. Tan TL, Seed P, Oteng-Ntim E. Birthweights in sickle cell trait pregnancies. *BJOG*. 2008 Aug;115(9):1116-21.
4. Bryant AS, Cheng YW, Lyell DJ, Laros RK, Caughey AB. Presence of the sickle cell trait and preterm delivery in African-American women. *Obstet Gynecol*. 2007 Apr;109(4):870-4.
5. Tita ATN, Biggio JR, Chapman V, Neely C, Rouse DJ. Perinatal and maternal outcomes in women with sickle or hemoglobin C trait. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 1113–9
6. Stamilio DM, Sehdev HM, Macones GA. Pregnant women with the sickle cell trait are not at increased risk for developing preeclampsia. *Am J Perinatol* 2003; 20: 41–8
7. Kasperek J, Burkhardt T, Hoesli I, Amstad Bencaiova G. Pregnancy outcomes in women with a hemoglobinopathy trait: a multicenter, retrospective study. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2022 Jul 2];304(5):1197.
8. Desai G, Anand A, Shah P, Shah S, Dave K, Bhatt H, Desai S, Modi D. *J Sickle cell disease and pregnancy outcomes: a study of the community-based hospital in a tribal block of Gujarat, India*. *Health Popul Nutr*. 2017 Jan 21;36(1):3.
9. Natu N, Khandelwal S, Kumar R, Dave A. Maternal and perinatal outcome of women with sickle cell disease of a tribal population in Central India. *Hemoglobin*. 2014;38(2):91-4.
10. Taylor MY, Wyatt-Ashmead J, Gray J, Bofill JA, Martin R, Morrison JC. Pregnancy loss after first-trimester viability in women with sickle cell trait: time for a reappraisal? *Am J Obstet Gynecol*. 2006; 194(6):1604–1608.
11. Adeyemi AB, Adediran IA, Kuti O, Owolabi AT, Durosimi MA. Outcome of pregnancy in a population of Nigerian women with sickle cell trait. *J Obstet Gynaecol* 2006; 26: 133–7
12. Abdulsalam AA, Bashour HN, Monem FS, Hamadeh FM. Pregnancy outcomes among Palestinian refugee women with sickle cell trait in Damascus, Syria. *Saudi Med J* 2003; 24: 986–90.

Maternelle konsekvenser -anæmi og trombose (Seglcellebærer)

Problemstilling:

Er der en sammenhæng mellem seglcellebærertilstand og anæmi? Er der indikation for hæmoglobin screening i graviditeten? Er der en sammenhæng mellem seglcellebærertilstand og risiko for postpartum blødning eller behov for blodtransfusion? Er gravide med seglcellebærertilstand i øget risiko for venøs tromboemboli (VTE)? Er der sammenhæng mellem seglcellebærertilstand og øvrige maternelle graviditetskomplikationer (fraset placentamedierede sygdom, se næste afsnit)

Evidens:

Der blev identificeret 7 artikler, heraf var 3 retrospektive kohortestudier, 2 prospektive kohortestudier, 1 systemisk review indeholdende en metaanalyse og et retrospektivt case-kontrolstudie.

Studierne omhandlende tromboserisiko er vurderet at have evidensgrad 2b.

Porter et al. og Pintova et al. gennemgås hver for sig, men indgår også i det systemiske review.

De resterende studier omhandlende anæmi og postpartum blødning (evidensgrad 4).

I et retrospektivt populationsbaseret kohorte studie inkluderende 24,882 afroamerikanske kvinder fordelt på 4 grupper; HbAA (kontrol)(22.140), Hb AS (SCT)(2.307), Hb AC(602) og SCD(103) undersøgte *Porter et al.* risikoen for VTE under graviditeten eller postpartum.(1) De fandt, at SCT sammenlignet med HbAA, kan være associeret med en lille øget, men ikke signifikant forekomst af VTE i graviditeten eller postpartum (RR, 2.7; 95% CI: 0.6, 13).

I et retrospektivt case-control studie undersøgte *Pintova et al.* sammenhængen mellem VTE og SCT i en population af afroamerikanske peripartum kvinder (2).

De inkluderede 679 afroamerikanske kvinder med SCT, 1162 kaukasiske kontroller og 5465 afroamerikanske kontroller.

De så en tendens til højere forekomst af VTE hos afroamerikanske kvinder, men dette var ikke signifikant RR 1.9, 95%CI: 0.6, 6.3, $p=0.28$.

Der var ingen signifikant forskel i forekomst af VTE peripartum for afroamerikanske kvinder med SCT sammenlignet med deres afroamerikanske og kaukasiske kontroller, 0.44% for SCT vs 0.49% $p=0.92$ og 0,26% $p=0.51$.

Forfatterne selv påpeger, at det kan være svært at påvise en sammenhæng, da forekomsten af VTE er lille på trods af den relativt store studiepopulation. Dertil at studiepopulationen var i alderen 27-32 år og derfor en lavere baggrundsrisiko for VTE.

Noubiap et al. gennemgår i et systematisk review og metaanalyse associationen mellem SCD/SCT og trombose (3).

De inkluderede 10 artikler, hvoraf kun 3 artikler inkluderer gravide kvinder (*Porter et al.*, *Pintova et al.*, *Costa et al.*) *Costa et al.* er som de andre ikke gennemgået separat, da den omhandler gravide med SCD og ikke SCT.

4 studier, der så på den generelle voksne befolkning fandt, at risikoen for VTE var højere for individer med SCT sammenlignet med kontroller (pooled OR 1.7, 95% CI 1.3–2.2, $p < 0.0001$). 3 studier fandt, at SCT var associeret med en højere risiko for lungeemboli (pooled OR 2.1, 95% CI 1.2–3.8, $p = 0.012$).

Der blev ikke fundet en øget risiko for DVT blandt individer med SCT (pooled OR 1.2, 95% CI 0.9–1.7, $p = 0.157$)

Der findes ikke en signifikant association mellem gravide eller post partum kvinder med SCT og VTE, tallene her er baseret på *Pintova et al.* og *Porter et al.* (OR 0.9, 95% CI 0.3–2.9, $p = 0.863$).

De konkluderer, at SCT muligvis øger risikoen for VTE, men der ikke er sufficient data til at drage nogle konklusioner. Igen påpeges, at det lille antal cases gør det sværere at påvise en mulig association.

Desai et al (2017) fandt i et større retrospektivt kohorte studie af tribal kvinder i Indien med 131 SCD, 1645 SCT og 8743 kontroller at der var en signifikant øget hyppighed af blood transfusion blandt SCT ifht kontroller (69 (4.2%) vs 239 (2.9%), OR 1.46 (1.11-1.91)) (4). Der var dog ikke forskel i hyppigheden af anæmi (86.1% vs 88.2%, OR 0.85 (0.71 – 1.00)) eller svær anæmi (6.1% vs 5.8%,

OR 1.05 (0.93 – 1.41)). I analyserne justeres kun for fødselsåret. Det kan heller ikke udelukkes at der har været nogen bias i vurderingen af behov for blodtransfusion af behandlende klinikker med viden om SCT hos patienten. Det kan have ført til højere hyppighed på trods af sammenlignelig forekomst af anæmi blandt SCT og kontroller.

Bryant et al (2007) foretog et middelstort og veludført retrospektiv kohorte studie blandt afro-amerikanske kvinder i USA, der havde født efter GA 24 (SCT n=326, kontroller n=4702) (5). De finder øget forekomst af urinvejsinfektion (15.7% vs. 10%, $p=0.001$) og lavere hæmatokrit (34.3 (± 3.6) vs 34.9 (± 3.6), $p=0.012$). Dette undersøges dog ikke videre da fokus for studiet primært var risiko for præterm fødsel (se afsnit om fosterkonsekvenser), og det er derfor vanskeligt at vurdere noget med sikkerhed.

Adeyemi et al (2006) fandt i et mindre prospektivt kohorte studie i Nigeria SCT n=210, kontrol n=210 (udvalgt baseret på næste gravide kvinde registeret i svangreklinikken og født på Awolowo University Teaching Hospital)), at der ingen forskel var blandt SCT vs kontroller i forekomst af urinvejsinfektion (4.3% vs 4.3%, $p=1.00$), anæmi (2.9% vs 4.3%, $p=0.61$), feber efter fødslen (3.8% vs 1.4%, $p=0.22$), antepartal blødning (1.9% vs 1.0%, $p=0.72$) samt postpartum blødning (1.4% vs 2.9%, $p=0.47$) (6).

Abdulsalam et al (2003) fandt i en mindre prospektivt kohorte studie i Syrien af 98 SCT og 402 kontroller, inkluderet i en palæstinensisk flygtningelejr at der ved sammenligning af SCT ifht kontroller var højere forekomst af anæmi ($Hb < 9g/dl$) ved SCT (7.1% vs 2.2%, $p=0.022$) (7). Der var ligeledes en øget forekomst af feber efter fødslen ved SCT (6.2% (6/97) vs 1.5% (6/393), RR 4.05, 95% CI 1.34-12.3). Der blev kun foretaget univariate analyser og fund skal derfor tages med forbehold. Der var ingen signifikant forskel i hyppigheden af antepartal (3.1% vs 1%, $p=0.14$) eller postpartum blødning, (1% vs 1%, $p=1.0$).

Resume af evidens:

Evidensgrad

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

Kliniske rekommandationer:

Styrke

Man kan overveje at screene gravide med seglcellebærrtilstand for anæmi	D
Der er ikke evidens for at anbefale tromboseprofylakse til gravide med seglcellebærrtilstand, men man kan overveje om der bør være skærpet opmærksomhed hos gravide med seglcellebærrtilstand og andre risikofaktorer	D

Referencer:

1. Porter B, Key NS, Jauk VC, Adam S, Biggio J, Tita A. Impact of sickle hemoglobinopathies on pregnancy-related venous thromboembolism. *Am J Perinatol*. 2014 Oct;31(9):805-9. doi: 10.1055/s-0033-1361931. Epub 2013 Dec 12. PMID: 24338132.
2. Pintova S, Cohen HW, Billett HH. Sickle cell trait: is there an increased VTE risk in pregnancy and the postpartum? *PLoS One*. 2013 May 22;8(5):e64141. doi: 10.1371/journal.pone.0064141. PMID: 23717554; PMCID: PMC3661437.
3. Noubiap JJ, Temgoua MN, Tankeu R, Tochie JN, Wonkam A, Bigna JJ. Sickle cell disease, sickle trait and the risk for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Thromb J*. 2018 Oct 4;16:27. doi: 10.1186/s12959-018-0179-z. PMID: 30305805; PMCID: PMC6171302.
4. Desai G, Anand A, Shah P, Shah S, Dave K, Bhatt H, Desai S, Modi D. *J Health Popul Nutr*. 2017 Jan 21;36(1):3. doi: 10.1186/s41043-017-0079-z. PMID: 28109314 Free PMC article. Sickle cell disease and pregnancy outcomes: a study of the community-based hospital in a tribal block of Gujarat, India.
5. Bryant AS, Cheng YW, Lyell DJ, Laros RK, Caughey AB. *Obstet Gynecol*. 2007 Apr;109(4):870-4. doi: 10.1097/01.AOG.0000258275.24990.9c. PMID: 17400848 Presence of the sickle cell trait and preterm delivery in African-American women.
6. Adeyemi AB, Adediran IA, Kuti O, Owolabi AT, Durosimi MA. *J Obstet Gynaecol* 2006; 26: 133–7 Outcome of pregnancy in a population of Nigerian women with sickle cell trait
7. Abdulsalam AA, Bashour HN, Monem FS, Hamadeh FM. *Saudi Med J* 2003; 24: 986–90. Pregnancy outcomes among Palestinian refugee women with sickle cell trait in Damascus, Syria

Placentamedieret sygdom (Seglcelle bærer tilstand)

Problemstilling:

Er der en sammenhæng mellem seglcelle bærer tilstand og øget risiko for placentamedieret sygdom (hypertension og præeklamsi)? Risiko for IUGR beskrives under afsnit om fosterkonsekvenser.

Evidens:

Der er fundet tre store og to mindre kohortestudier af god kvalitet der i analyserne justerer for relevante confounders. Resterende studier er vurderet af ringe kvalitet, og derfor ikke medtaget i dette afsnit. Alle studier af høj kvalitet fandt ingen sammenhæng mellem præeklamsi eller graviditetsbetingede hypertensive lidelser og seglcelle bærertilstand.

I et stort retrospektivt kohortestudie af Tita et al. (2007) af 3019 graviditeter hos 1818 afroamerikanske kvinder med SCT sammenlignet med raske kontroller (n= 32724 graviditeter hos 19544 kvinder), blev der ikke fundet øget risiko for præeklamsi i univariat analyse med RR 1,0 (0,8-1,2) (1). I multivariat analyse justeret for potentielle confounders var der fortsat ikke øget risiko for præeklamsi OR 1,0 (0,8-1,2). De justerede for alder, paritet, tobak, flerfoldgraviditet, tobak, alkohol, stofmisbrug og medicinske komorbiditeter (diabetes og essentiel hypertension), men studiet indeholdt ikke information om BMI hos kvinderne.

Stamilio et al. (2003) fandt i et mindre retrospektivt kohortestudie (gravide med SCT n=87, kontrol=1998) ingen øget risiko for præeklamsi ved SCT med RR= 0,5 (95% CI 0,2-1,6, $p=0,57$), i analyse justeret for potentielle confounders (2).

Bryant et al (2007) foretog et middelstort og veludført retrospektiv kohorte studie blandt afro-amerikanske kvinder i USA, der havde født efter GA 24 (SCT n=326, kontroller n=4702). De finder ingen forskel i forekomsten af præeklamsi (6.7% vs 6.4%, $p=0.87$) (3).

Wellenstein et al. (2019) (3) foretog et retrospektivt kohortestudie af graviditeter hos kvinder med SCT sammenlignet med raske gravide (n=868, kontrolgruppe=30972) (4). De fandt øget forekomst af placentamedieret sygdom ved SCT sammenlignet med kontroller (12,2% vs, 5,6%, $p=0,0033$), men i en multivariat analyse justeret for mulige confounders var sammenhængen mellem SCT og placentamedieret sygdom ikke signifikant med OR 0,98 (0,8-1,20). Der blev justeret for maternel alder, race/etnicitet, BMI, essentiel hypertension og uddannelse.

Studier der kun anvender univariate analyser trods signifikante fund eller har andre metodiske problemer:

Kasperek et al. (2021) undersøgte i et retrospektivt kohortestudie gravide med hæmoglobinopati-bæretilstand (n=172) sammenlignet med raske kontroller (n=360) (5). De inkluderede 24 kvinder med SCT. Der var ikke signifikant øget incidens af præeklamsi hos kvinder med SCT (4,6% vs. 4,2% hos kontrolgruppen, $p=0,77$).

Larrabee et al. (1997) fandt i et prospektivt kohortestudie af 162 gravide med SCT en signifikant øget incidens af præeklamsi på 24,7% sammenlignet med 10,3% hos kontrolgruppen (6). Studiet brugte dog kun univariat analyse og justerede ikke for mulige confounders. Incidensen af præeklamsi var meget høj sammenlignet med andre studier.

Taylor et al (2006) sammenlignede i et retrospektivt kohorte studie i USA 180 SCT med 180 kontroller matchet på etnicitet og fødsel samme dag (7). De fandt sammenlignelig forekomst af præeklamsi/eklamsi på henh. 11 og 14%. I undersøgelser af placenta beskrives forandringer som kunne tyde på infektion og sickling i det intervilløse rum, men ikke øvrige forandringer som kan ses ved præeklamsi (fx hypovaskularisering). Kohorten har høj forekomst af højt BMI (gns 35) og lav socio-økonomisk status (70%).

Abdulsalam et al (2003) fandt i et prospektivt kohorte studie i Syrien af 98 SCT og 402 kontroller, inkluderet i en palæstinensisk flygtningelejr at der ingen forskel var i hyppigheden af præeklamsi (1% vs 0.7%, RR 1.4 (0.1-13) (8).

Adeyemi et al (2006) fandt i et mindre prospektivt kohorte studie i Nigeria (SCT n=210, kontrol n=210), at der ingen forskel var i forekomst af hypertension ved SCT ifht kontroller (3.8% vs 2.9%, $p=0.81$) (9).

Natu et al (2014) fandt i et retrospektivt kohorte studie (n= 54 SCT, n=25 SCD, n=500 kontroller, match på maternel alder) at der ikke var forskel på forekomsten af præeklamsi blandt SCT ifht kontroller (31.4% vs 29.8%, $p=0.86$), men der var tendens til højere forekomst af HELLP (3 (5.5%) vs 7 (1.4%), $p=0.064$) (10). Analyser var ikke justeret for mulige confounders, og der var ikke angivet klare definitioner på præeklamsi/HELLP.

Desai et al (2017) fandt i et større retrospektivt kohorte studie af tribal kvinder i Indien med 131 SCD, 1645 SCT og 8743 kontroller at der ingen forskel var på forekomsten af gestational hypertension/præeklamsi (OR 0.00 (0.82 – 1.20)) eller eklamsi (OR 0.98 (0.58 – 1.65)) (11). I

analyserne justeres kun for fødselsåret, og definitionen samt diagnosen af gestational hypertension/præeklampsi/eklampsi er ikke angivet.

Buhusayyen et al. (2022) foretog et retrospektivt cross-sectional studie af graviditets outcomes hos kvinder med SCT (n=460 SCT, n=474 kontroller) (12). Der blev ikke påvist signifikant forskel i forekomsten af graviditetsrelaterede hypertensive sygdomme (PHRD) (hhv. 3,5% og 3,4% ($p=1,0$)). Studiets demografiske data om deltagerne var begrænset til alder, paritet og GA ved fødslen.

Resume af evidens:

Evidensgrad

Der er sandsynligvis ikke øget forekomst af placentamedieret sygdom (præeklampsi/gestationel hypertension) hos gravide med seglcellebærertilstand.	2b
--	----

Kliniske rekommandationer:

Styrke

Der skønnes ikke af være øget risiko for placentamedieret sygdom (præeklampsi/gestationel hypertension) hos gravide med seglcellebærertilstand.	B
---	---

Referencer:

1. Tita ATN, Biggio JR, Chapman V, Neely C, Rouse DJ. Perinatal and maternal outcomes in women with sickle or hemoglobin C trait. *Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2007 Nov [cited 2022 Sep 2];110(5):1113–9.
2. Stamilio DM, Sehdev HM, Macones GA. Pregnant women with the sickle cell trait are not at increased risk for developing preeclampsia. *Am J Perinatol* [Internet]. 2003 Jan 1 [cited 2022 Jun 24];20(1):41–8.
3. Bryant AS, Cheng YW, Lyell DJ, Laros RK, Caughey AB. Presence of the sickle cell trait and preterm delivery in African American women. *Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2007 Apr [cited 2023 Feb 23];109(4):870–4.
4. Wellenstein WL, Sullivan S, Darbinian MJ, Ritterman Weintraub ML, Greenberg M. Adverse Pregnancy Outcomes in Women with Sickle Cell Trait. *AJP Rep* [Internet]. 2019 [cited 2023 Jan 25];9(4):e346.
5. Kasperek, J., Burkhardt, T., Hoesli, I., & Amstad Bencaiova, G. (2021). Pregnancy outcomes in women with a hemoglobinopathy trait: a multicenter, retrospective study. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 304(5), 1197. <https://doi.org/10.1007/S00404-021-06058-Y>
6. Larrabee KD, Monga M. Women with sickle cell trait are at increased risk for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1997 Aug 1 [cited 2022 Jun 24];177(2):425–8.
7. Taylor MY, Wyatt-Ashmead J, Gray J, Bofill JA, Martin R, Morrison JC. Pregnancy loss after first-trimester viability in women with sickle cell trait: Time for a reappraisal? *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2006 Jun 1;194(6):1604–8.
8. Abdulsalam AA, Bashour HN, Monem FS, Hamadeh FM. *Saudi Med J* 2003; 24: 986–90. Pregnancy outcomes among Palestinian refugee women with sickle cell trait in Damascus, Syria
9. Adeyemi AB, Adediran IA, Kuti O, Owolabi AT, Durosimi MA. Outcome of pregnancy in a population of Nigerian women with sickle cell trait. <https://doi.org/10.1080/01443610500443428> [Internet].

10. Natu N, Khandelwal S, Kumar R, Dave A. Maternal and Perinatal Outcome of Women With Sick Cell Disease of a Tribal Population in Central India. <http://dx.doi.org/103109/036302692013869501> [Internet]. 2014 [cited 2023 Feb 23];38(2):91–4.
11. Desai G, Anand A, Shah P, Shah S, Dave K, Bhatt H, et al. Sick cell disease and pregnancy outcomes: a study of the community-based hospital in a tribal block of Gujarat, India. *J Health Popul Nutr* [Internet]. 2017 Jan 21 [cited 2023 Feb 23];36(1):3.
12. Bhusayyen H, Isa HM, Kamal N. Sick Cell Trait and Adverse Pregnancy Outcomes: Is There a Link? *Cureus* [Internet]. 2022 Aug 31 [cited 2023 Jan 25];14(8).

Substitutionsbehandling til heterozygote hæmoglobinopatier

Folinsyresubstitution (heterozygote hæmoglobinopatier)

Problemstilling:

Det er veletableret at folinsyre, eller vitamin B9, tilskud beskytter imod neuralrørsdefekter og alle gravide anbefales derfor substitution fra før konception og indtil udgangen af første trimester (1–3). Gravide med homozygot hæmoglobinopati anbefales et højere folattilskud (se afsnit for thalassæmi major og seglcellesygdom). Spørgsmålet er om gravide med hæmoglobinopati bærer tilstand har et øget behov for folinsyre. Grundet ganske få nyere studier, er valgt også at medtage litteratur ældre end 1990.

Evidens:

Raske gravide bærere af hæmoglobinopati har øget forekomst af folat-mangel som påvist i et systematisk review (Jans et al., 2008) (4), og har i et mindre kohortestudie af Castaldi et al. (1983) (5) vist at have lavere folat niveau i blodet og intracellulært. Et enkelt mindre studie af Hegde et al. (1975) (6) rapporterer dog normale folat niveauer hos gravide med β -thalassæmi minor (n=35), men er et ældre studie med en lille kohorte.

Gravide med homozygot hæmoglobinopati anbefales et folattilskud på 5 mg baseret på et højere folatbehov relateret til accelereret erythropoiese som beskrevet af Dixit et al. (7). I engelske og amerikanske guidelines anbefales det at gravide med heterozygot hæmoglobinopati også indtager 5 mg folinsyre dagligt hele vejen igennem graviditeten. Evidensen er sparsom og baseret på få og gamle studier som har vist bedre hæmoglobinkontrol under graviditet hvis folinsyre fortsættes i høj dosis, i sammenligning med lavere dosis, hos gravide med β -thalassæmi minor. Leung et al. (1989) (8) udførte et case-kontrol studie af 96 kvinder med β -thalassæmi minor hvor n=63 fik 5 mg folattilskud mens 33 blot fik 0.25 mikrogram. Kvinderne der modtog 5 mg folat havde signifikant stigning i hæmoglobin ved fødslen sammenlignet med dem der modtog den lave dosis ($p=0.002$ for nullipara, $p=0.01$ for multipara).

I et retrospektivt kohortestudie af Ibba et al. (2003) (9) der undersøgte fostre med neuralrørsdefekt (n=75), blev der fundet at prævalensen af β -thalassæmi minor hos kvinder gravide med et foster med neuralrørsdefekt var signifikant højere end i baggrundspopulationen ($p<0.05$). Ingen af kvinderne i studiet havde taget tilskud af folinsyre overhovedet. Ligeledes fandt Lam et al. (1999) (10) i et retrospektivt kohortestudie af gravide thalassæmi-bærere (n=308) en øget risiko for neuralrørsdefekter, OR 3.99 (1.07-14.94, $p<0.05$).

Der antages at være risiko for folinsyge-mangel hos fosteret ved lavere dosering af folinsyre, som teoretisk kan betyde folinsyre mangel for fosteret under organogenesisen.

Det må understreges at det ikke er dokumenteret at vanlig ”lav” dosering af folinsyre til gravide bærere af et hæmoglobinopati gen, er associeret med øget risiko for misdannelser.

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
---	---

Referencer:

1. World Health Organisation. Prevention of neural tube defects. Standards for Maternal and Neonatal Care. Department of Making Pregnancy Safer. 2007.
2. Super M, Summers EM, Meylan B. Preventing neural tube defects. The Lancet. 1991 Sep 21;338(8769):755–6.
3. Daly LE, Kirke PN, Molloy A, Weir DG, Scott JM. Folate levels and neural tube defects. Implications for prevention. JAMA [Internet]. 1995 Dec 6 [cited 2023 Feb 7];274(21):1698–702. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7474275/>
4. Jans SMPJ, de Jonge A, Lagro-Janssen ALM. Maternal and perinatal outcomes amongst haemoglobinopathy carriers: a systematic review. Int J Clin Pract [Internet]. 2010 Nov [cited 2022 Nov 21];64(12):1688–98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20946275/>
5. Castaldi G, Bagni B, Trotta F, Menegale G, Cavallini AR, Piffanelli A. Folic acid deficiency in beta-thalassaemia heterozygotes. Scand J Haematol . 1983;
6. Hegde UM, Khunda S, Marsh GW, Hart GH, White JM. Thalassaemia, Iron, and Pregnancy. Br Med J. 1975 Aug 30;3(5982):509–11.
7. Dixit R, Nettem S, Madan SS, Soe HHK, Abas ABL, Vance LD, et al. Folate supplementation in people with sickle cell disease. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2018 Mar 16 [cited 2023 Jan 11];2018(3). Available from: /pmc/articles/PMC6494351/
8. Leung CF, Lao TT, Chang AMZ. Effect of folate supplement on pregnant women with beta-thalassaemia minor. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 1989;33:209–13.
9. Ibba RM, Zoppi MA, Floris M, Manca F, Axiana C, Cao A, et al. Neural Tube Defects in the Offspring of Thalassaemia Carriers. Fetal Diagn Ther [Internet]. 2003 [cited 2023 Feb 1];18(1):5–7. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/66375>
10. Lam YH, Hoi M, Tang Y. Risk of Neural Tube Defects in the Offspring of Thalassaemia Carriers in Hong Kong Chinese. Prenat Diagn. 1999;19:1135–7.

Jernmangel og jernsubstitution (heterozygote hæmoglobinopatier)

Problemstilling:

En af de største kliniske problemer hos homozygote hæmoglobinopater med transfusionsbehov er jernoverskud. Hos heterozygote, som aldrig eller meget sjældent har brug for blodtransfusion, er

jernoverskud ikke et problem. Tværtimod er der studier som har vist at jernmangel er en hyppig comorbiditet hos både mænd og kvinder med bærertilstand for thalassæmi minor (3).

Evidens:

Grundet få studier er der valgt også at medtage litteratur ældre end 1990.

Tsatalas et al. (2013) konkluderer i et review ud fra to ældre studier at risikoen for jernoverload hos kvinder med hæmoglobinopati bære-tilstand er lav (1). Jernoverload er selv ved homozygot seglcellesygdom sjælden og relateret til multiple blodtransfusioner, hvor man ved ikke-transfusionskrævende heterozygot tilstand har lav risiko (Aroke et al. 2018) (2).

I et prospektivt studie af β -thalassæmi minor (n=150) fandt Dolai et al (2012) en forekomst af jernmangelanæmi hos 29,7% af de inkluderede kvinder (4).

I et systematisk review af Jans et al. (2010) der undersøger maternelle og neonatale komplikationer hos hæmoglobinopati bærere, findes der i to ud af tre studier høje forekomst af jernmangelanæmi især hos gravide med seglcellebærertilstand (5).

Kasperek et al. (2021) undersøgte i et retrospektivt kohortestudie gravide med hæmoglobinopati-bærertilstand (n=172) sammenlignet med raske kontroller (n=360) (6). 39,6% af gravide med hæmoglobinopati bærertilstand havde jernmangelanæmi i første trimester og havde signifikant højere forekomst af postpartum anæmi sammenlignet med kontrolgruppen, RR 4.90 (95% CI 2,71-9.24, $p<0.001$).

Mhp diagnosticering og håndtering af jernmangel under graviditeten henvises til Sandbjerg guideline: Anæmi og jernmangel under graviditet og i puerperium (7).

Der er dokumentation for at jernbehandling er sikkert og indiceret hos gravide med jernmangel, som bærer et hæmoglobinopati-gen. I et prospektivt studie af Chen et al. (2022) omhandlende gravide med β -thalassæmi minor (n=53) sammenlignet med normale gravide med jernmangelanæmi, findes udviklingen af jernmetabolisme parametre og hepcidin sammenlignelige efter 4 ugers jernbehandling, hvorfra de konkluderer at jerntilskud er effektivt og sikkert (8). I et ældre studie af gravide med β -thalassæmi minor (n=35) finder Hegde et al. (1975) gavnlig effekt af jerntilskud uden forekomst af maternelle eller føtale komplikationer (9).

Gravide med thalassæmi minor har lavere udgangshæmoglobin sammenlignet med kvinder med heterozygot seglcellestus. Ferritin er signifikant højere hos kvinder med β -thalassæmi bærertilstand, der har modtaget jerntilskud sammenlignet med raske kontroller som dokumenteret i et ældre studie af White et al. (1986) (10). Flere studier har påvist øget jernabsorption og øgede jerndepoter hos kvinder med hæmoglobinopati bærertilstand (Zimmerman et al. 2008 (11), Lao et al. 2017 (12)).

Det advokeres derfor at bruge ferritin værdien som absolut indikator for jernsubstitution og kigge mindre på hæmoglobinkoncentrationen hos gravide som bærer et hæmoglobinopati-gen.

I de engelske guidelines anbefales en ferritin værdi på 30 mcg/l som en tærskelværdi for substitution hos gravide som bærer et hæmoglobinopati-gen (13).

*Resume af evidens:**Evidensgrad*

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:**Styrke*

Det er god klinisk praksis at undersøge gravide med thalassæmi- eller seglcelle bærertilstand med serielle hæmoglobinmålinger og samhörrende 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

Referencer:

1. Tsatalas C, Chalkia P, Pantelidou D, Margaritis D, Bourikas G, Spanoudakis E. Pregnancy in beta-thalassemia trait carriers: an uneventful journey. *Hematology* [Internet]. 2009 Oct 1 [cited 2022 Sep 6];14(5):301–3.
2. Aroke D, Tchouakam DN, Kadia BM, Choukem SP. Iron supplementation in pregnant sicklers: an opinion. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2018 Jun 22 [cited 2022 Sep 14];18(1).
3. Dehghani M, Karimzadeh P, Azadeh N, Rezvani A, Kashkooe A. Serum ferritin and hematological indices in thalassemia minor and nontransfusion dependent hemoglobinopathy. *Iraqi Journal of Hematology* [Internet]. 2021 [cited 2023 Feb 9];10(1):17.
4. Dolai TK, Nataraj KS, Sinha N, Mishra S, Bhattacharya M, Ghosh MK. Prevalance of Iron Deficiency in Thalassemia Minor: A Study from Tertiary Hospital. *Indian Journal of Hematology & Blood Transfusion* [Internet]. 2012 Mar [cited 2023 Feb 9];28(1):7.
5. Jans SMPJ, de Jonge A, Lagro-Janssen ALM. Maternal and perinatal outcomes amongst haemoglobinopathy carriers: a systematic review. *Int J Clin Pract* [Internet]. 2010 Nov [cited 2022 Nov 21];64(12):1688–98.
6. Kasperek J, Burkhardt T, Hoesli I, Amstad Bencaiova G. Pregnancy outcomes in women with a hemoglobinopathy trait: a multicenter, retrospective study. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2022 Jul 2];304(5):1197.

7. DSOG obstetrisk guideline: Anæmi og jernmangel under graviditet og i puerperium
https://www.dsog.dk/s/Guideline-for-anmi_final-b56y.pdf
8. Chen N, Li Z, Huang Y, Xiao C, Shen X, Pan S, et al. Iron parameters in pregnant women with beta-thalassaemia minor combined with iron deficiency anaemia compared to pregnant women with iron deficiency anaemia alone demonstrate the safety of iron supplementation in beta-thalassaemia minor during pregnancy. *Br J Haematol* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2022 Sep 6];196(2):390–6.
9. Hegde UM, Khunda S, Marsh GW, Hart GH, White JM. Thalassaemia, Iron, and Pregnancy. *Br Med J*. 1975 Aug 30;3(5982):509–11.
10. White JM, Richards R, Jelenski G, Byrne M, Ali M. Iron state in alpha and beta thalassaemia trait. *J Clin Pathol*. 1986;39:256–9.
11. Zimmermann MB, Fucharoen S, Winichagoon P, Sirankapracha P, Zeder C, Gowachirapant S, et al. Iron metabolism in heterozygotes for hemoglobin E (HbE), alpha-thalassemia 1, or beta-thalassemia and in compound heterozygotes for HbE/beta-thalassemia. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2008 Oct 1 [cited 2022 Nov 20];88(4):1026–31.
12. Lao TT. Obstetric care for women with thalassemia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017 Feb;39:89-100. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2016.09.002. Epub 2016 Sep 23. PMID: 28341055.
13. UK Guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy: [UK Guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy \(b-s-h.org.uk\)](https://www.b-s-h.org.uk/).

Kodning:

DO991 Anden sygdom i blod, bloddannende organer eller visse immunsygdomme der komplicerer graviditet, fødsel eller barselsperiode + DD56* thalassæmi eller DD57* seglcelsesygdom

Thalassæmi:

Alle bærertilstande af thalassæmi (α - og β)	DD563
Thalassaemia major	DD561A
Thalassaemia intermedia	DD561C

Seglcelsesygdomme:

Heterozygot hæmoglobin S (seglcellebærertilstand)	DD573
Seglcelleanæmi uden krise (HbSS)	DD571
Dobbelt heterozygot seglcelleanæmi (HbSC, HbSD, HbSE)	DD572
Seglcelle thalassæmi (HbSB)	DD572D

Appendikser:

Appendix 1: COI for forfattere

1.0	Personoplysninger			
1.1	Navn	Andreas Glenthøj	Dato	14 marts 2023
1.2	Arbejdsplads	Afd. For Blodsygdomme, Rigshospitalet, overlæge		
1.3	Post / udvalg			

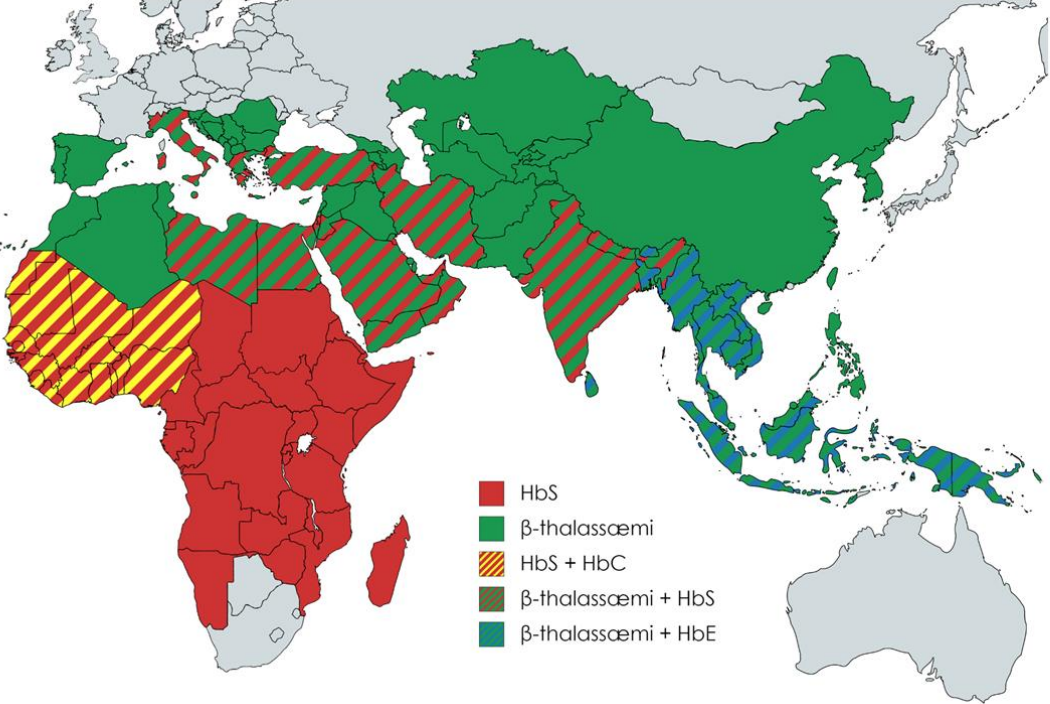
		JA	NEJ	
2.1	Ejer aktier, anpartar, andele eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.2	Sidder i bestyrelsen, direktionen eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.3	Har inden for de sidste 5 år været ansat i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.4	Har inden for de sidste 5 år mod betaling udført opgaver for en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.5	Har et eller flere patenter indenfor områder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.6	Er i øvrigt tilknyttet virksomheder, fx advisory board, med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde?	X		<u>Hvis ja, hvilke:</u> <u>Consultancy / Advisory board:</u> AgiOS, bluebird bio, Bristol Myers Squibb, Novartis, Novo Nordisk, Pharmacosmos <u>Research support:</u> Agois, Bristol Myers Squibb, Saniona, Sanofi
2.7	Er i øvrigt tilknyttet offentlige instanser, herunder Sundhedsstyrelsen med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde?	X		<u>Hvis ja, hvilke:</u> Medlem af Transfusionsmedicinsk Råd (TMR) under Styrelsen for Patientsikkerhed.
2.8	Øvrige omstændigheder, som kan vække tvivl om min upartiskhed, (fx familiær tilknytning)?	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>

1.0	Personoplysninger		
1.1	Navn	Charlotte Holm	Dato 22.3.23
1.2	Arbejdsplads	Gyn/Obs afd., Amager Hvidovre Hospital	
1.3	Post / udvalg		

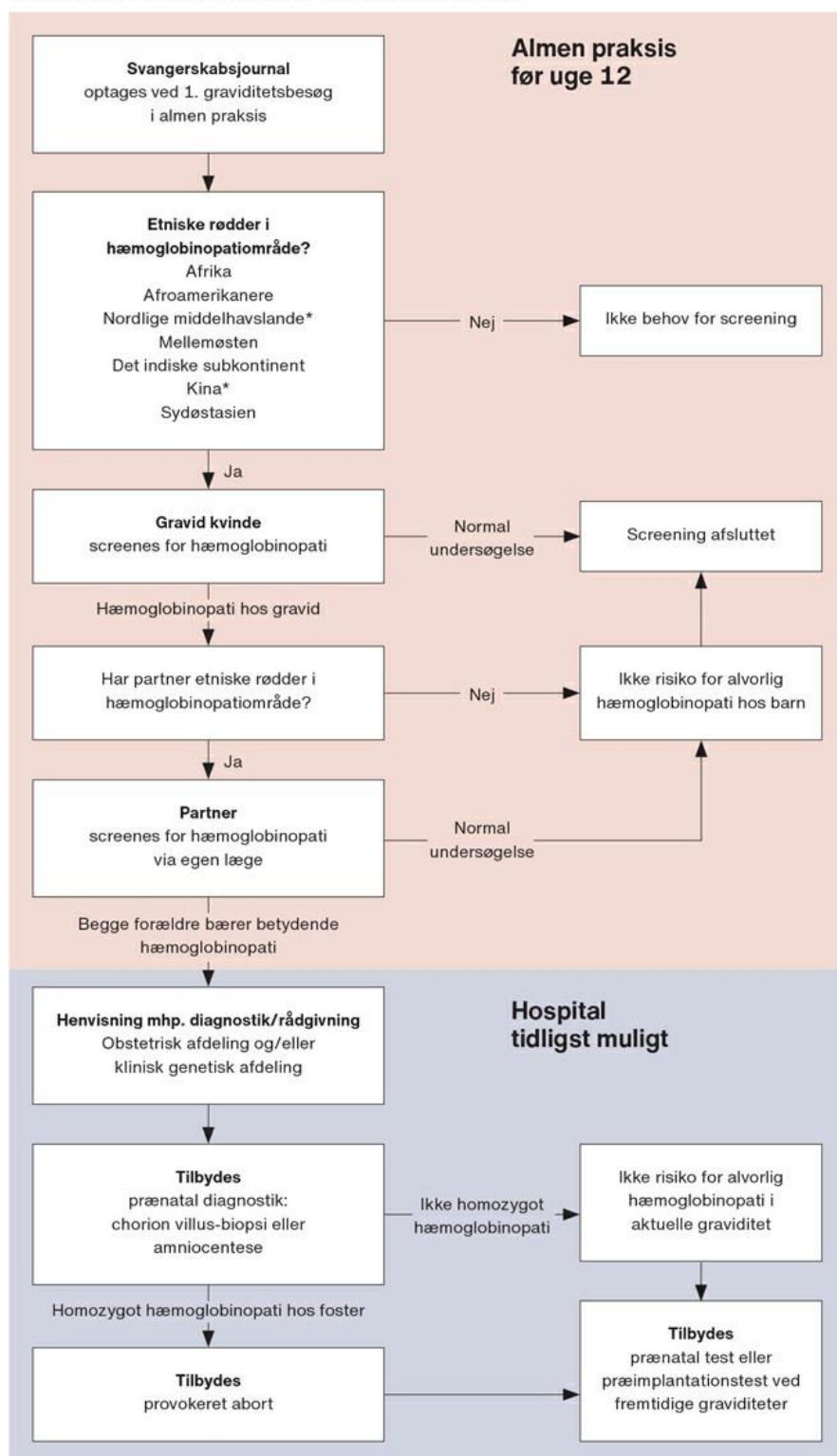
		JA	NEJ	
2.1	Ejer aktier, anpartar, andele eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.2	Sidder i bestyrelsen, direktionen eller lignende i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.3	Har inden for de sidste 5 år været ansat i en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.4	Har inden for de sidste 5 år mod betaling udført opgaver for en eller flere virksomheder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	X	<input type="checkbox"/>	<u>Hvis ja, hvilke:</u> Pharmacosmos Pierre Fabre Pharma AG
2.5	Har et eller flere patenter indenfor områder, der udvikler eller sælger produkter med relation til specialet	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.6	Er i øvrigt tilknyttet virksomheder, fx advisory board, med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.7	Er i øvrigt tilknyttet offentlige instanser, herunder Sundhedsstyrelsen med tilknytning til sundhedsområdet på en måde, der kan have indflydelse på dit arbejde?	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>
2.8	Øvrige omstændigheder, som kan vække tvivl om min upartiskhed, (fx familiær tilknytning)?	<input type="checkbox"/>	X	<u>Hvis ja, hvilke:</u>

Øvrige medlemmer af arbejdsgruppen har ingen interessekonflikter

Appendix 2: Oversigt over endemiske områder



Appendix 3: Det danske screeningsprogram – tilpasset fra www.hemoglobin.dk



Appendiks 4: Søgeprofiler

For henholdsvis thalassæmi intermedia, thalassæmi minor/trait og seglcellebærertilstand blev der foretaget separate søgninger med fokus på henholdsvis fosterkonsekvenser, maternel hb/anæmi risiko, maternel trombose risiko, maternel postpartum blødningsrisiko/behov for transfusion, placenta medieret sygdom, og behov for substitutionsbehandling (jern og folinsyre).

Nedenfor er angivet litteratursøgnings detaljer sv. til de overstående separate søgninger. Da en stor andel af de identificerede studier havde multiple outcomes, og dermed dækkede mere end ét underområde, var der flere dupletter blandt de forskellige individuelle søgninger. Vi udførte en systematisk litteratursøgning. Yderligere referencer er fundet ved gennemlæsningen af litteraturen. Samlet set blev 102 unikke studier vurderet relevant til gennemlæsning og dataekstraktion for thalassæmi intermedia, thalassæmi minor/trait og seglcellebærertilstand. Heraf blev studier ekskluderet som enten ikke relevante, eller af meget ringe kvalitet, eller ekskluderet fordi samme spørgsmål blev besvaret bedre af andre studier af bedre kvalitet. For hver underafsnit er der angivet reference lister over de specifikke studier der indgik i det pågældende underafsnit.

Thalassæmi intermedia og fosterkonsekvenser

Litteratursøgning afsluttet dato: 18 nov 2022

Databaser der er søgt i: Pubmed, Medline (via <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)

Søgetermer:

- 1) (Pregnancy) AND (thalassaemia OR thalassemia OR beta-thalassaemia OR beta-thalassemia OR alfa-thalassaemia OR alfa-thalassemia OR hemoglobin H) AND (intermedia)) AND (“foetal growth” OR “fetal growth” OR “growth retardation” OR “small for gestational age” OR “low birth weight” OR “birth weight” OR birthweight) AND (ultrasound)
- 2) (Pregnancy) AND (thalassaemia OR thalassemia OR beta-thalassaemia OR beta-thalassemia OR alfa-thalassaemia OR alfa-thalassemia OR hemoglobin H) AND (intermedia)) AND (“foetal growth” OR “fetal growth” OR “growth retardation” OR “small for gestational age” OR “low birth weight” OR “birth weight” OR birthweight)
- 3) (Pregnancy) AND (hemoglobin H) AND (“foetal growth” OR “fetal growth” OR “growth retardation” OR “small for gestational age” OR “low birth weight” OR “birth weight” OR birthweight)
- 4) (Pregnancy) AND (thalassaemia OR thalassemia OR beta-thalassaemia OR beta-thalassemia OR alfa-thalassaemia OR alfa-thalassemia OR hemoglobin H) AND (intermedia)) AND (“stillbirth” OR “still birth” OR “intrauterine fetal death” OR “neonatal mortality” OR “NICU” OR “apgar” OR “preterm”) AND (ultrasound)
- 5) (Pregnancy) AND (thalassaemia OR thalassemia OR beta-thalassaemia OR beta-thalassemia OR alfa-thalassaemia OR alfa-thalassemia OR hemoglobin H) AND (intermedia)) AND (“stillbirth” OR “still birth” OR “intrauterine fetal death” OR “neonatal mortality” OR “NICU” OR “apgar” OR “preterm”)
- 6) (Pregnancy) AND (hemoglobin H) AND (“stillbirth” OR “still birth” OR “intrauterine fetal death” OR “neonatal mortality” OR “NICU” OR “apgar” OR “preterm”)

Thalassæmi minor/trait og Fosterkonsekvenser

Litteratursøgning afsluttet dato: 18 nov 2022

Databaser der er søgt i: Pubmed, Medline (via <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)

Søgetermer:

- 1) (Pregnancy) AND (thalassaemia OR thalassemia OR beta-thalassaemia OR beta-thalassemia OR alfa-thalassaemia OR alfa-thalassemia) AND (minor OR carrier OR heterozygote OR

- trait)) AND (“foetal growth” OR “fetal growth” OR “growth retardation” OR “small for gestational age” OR “low birth weight” OR “birth weight” OR birthweight) AND (ultrasound)
- 2) (Pregnancy) AND (thalassaemia OR thalassemia OR beta-thalassaemia OR beta-thalassemia OR alfa-thalassaemia OR alfa-thalassemia) AND (minor OR carrier OR heterozygote OR trait) AND (“foetal growth” OR “fetal growth” OR “growth retardation” OR “small for gestational age” OR “low birth weight” OR “birth weight” OR birthweight) –*alpha, α , β uden ændring i søgeresultat*
 - 3) (Pregnancy) AND (thalassaemia OR thalassemia OR beta-thalassaemia OR beta-thalassemia OR alfa-thalassaemia OR alfa-thalassemia) AND (minor OR carrier OR heterozygote OR trait)) AND (“stillbirth” OR “still birth” OR “intrauterine fetal death” OR “neonatal mortality” OR “NICU” OR “apgar” OR “preterm”) AND (ultrasound)
 - 4) (Pregnancy) AND (thalassaemia OR thalassemia OR beta-thalassaemia OR beta-thalassemia OR alfa-thalassaemia OR alfa-thalassemia) AND (minor OR carrier OR heterozygote OR trait)) AND (“stillbirth” OR “still birth” OR “intrauterine fetal death” OR “neonatal mortality” OR “NICU” OR “apgar” OR “preterm”)

Seglcellebæretilstand og fosterkonsekvenser

Litteratursøgning afsluttet dato: 18 nov 2022

Databaser der er søgt i: Pubmed, Medline (via <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)

Søgetermer:

- 1) (Pregnancy) AND (“sickle cell”) AND (carrier OR heterozygote OR trait)) AND (“foetal growth” OR “fetal growth” OR “growth retardation” OR “small for gestational age” OR “low birth weight” OR “birth weight” OR birthweight) AND (ultrasound)
- 2) (Pregnancy) AND (“sickle cell”) AND(carrier OR heterozygote OR trait)) AND (“foetal growth” OR “fetal growth” OR “growth retardation” OR “small for gestational age” OR “low birth weight” OR “birth weight” OR birthweight)
- 3) ((Pregnancy) AND (sickle cell trait)) AND (foetal growth OR fetal growth OR growth retardation)) AND (ultrasound)
- 4) (Pregnancy) AND (“sickle cell”) AND (carrier OR heterozygote OR trait) AND (“stillbirth” OR “still birth” OR “intrauterine fetal death” OR “neonatal mortality” OR “NICU” OR “apgar” OR “preterm”) AND (ultrasound)
- 5) (Pregnancy) AND (“sickle cell”) AND (carrier OR heterozygote OR trait) AND (“stillbirth” OR “still birth” OR “intrauterine fetal death” OR “neonatal mortality” OR “NICU” OR “apgar” OR “preterm”)

Placentamedieret sygdom

Litteratursøgningen blev afsluttet d. 10.1.2023.

Databaser: Pubmed, cochrane og internationale guidelines.

Søgestreng:

(Pregnancy) AND (hemoglobinopathies trait) AND ((preeclampsia) OR (low birth weight) OR (IUGR)), (Pregnancy) AND (“sickle cell”) AND (carrier OR heterozygote OR trait)) AND ((preeclampsia) OR (low birth weight) OR (IUGR)), (Pregnancy) AND (beta-thalassemia carrier OR beta-thalassemia heterozygote OR beta-thalassemia trait)) AND ((preeclampsia) OR (low birth weight) OR (IUGR)), (Pregnancy) AND (alpha-thalassemia carrier OR alpha-thalassemia heterozygote OR alpha-thalassemia trait OR alpha-thalassemia minor) AND ((preeclampsia) OR (low birth weight) OR (IUGR)) og ((Pregnancy) AND ((thalassemia intermedia) OR (HbH disease)) AND ((preeclampsia) OR (low birth weight) OR (IUGR))

Folinsyretilskud

Litteratursøgningen blev afsluttet d. 2.2.2023.

Databaser: Pubmed, cochrane og internationale guidelines.

Søgestreng:

(Pregnancy) AND (sickle cell) AND (carrier OR heterozygote OR trait)) AND (folate),

(Pregnancy) AND ((beta-thalassemia carrier OR beta-thalassemia heterozygote OR beta-thalassemia trait OR beta-thalassemia minor)) AND (folate),

(Pregnancy) AND (alpha-thalassemia carrier OR alpha-thalassemia heterozygote OR alpha-thalassemia trait OR alpha-thalassemia minor AND (folate), (Pregnancy) AND (thalassemia intermedia) AND (folate) og

((Pregnancy) AND (hemoglobinopathies trait)) AND (folate)

Jerntilskud

Litteratursøgningen blev afsluttet d. 2.2.2023.

Databaser: Pubmed, cochrane og internationale guidelines.

Søgestreng: (Pregnancy) AND (sickle cell) AND (carrier OR heterozygote OR trait)) AND (iron),

(Pregnancy) AND ((beta-thalassemia carrier OR beta-thalassemia heterozygote OR beta-thalassemia trait OR beta-thalassemia minor)) AND (iron), ((Pregnancy) AND (alpha-thalassemia carrier OR alpha-thalassemia heterozygote OR alpha-thalassemia trait OR alpha-thalassemia minor)) AND (iron) og

((Pregnancy) AND (hemoglobinopathies trait)) AND (iron).

Appendiks 6: Evidenstabeller

Forfatter, årstal, land	Desig	N	Population	Intervention (type/dosis/varighed)	Outcome (hvilke, hvordan måles de)	Resultater (tal, p-værdi, RR, CI)	Evidensniveau	Endelige evidensgradering (op/nedgradering)	Bemærkninger
SICKLE CELL									
NATU ET AL, 2014, INDIEN <i>Natu N, Khandelwal S, Kumar R, Dave A. Hemoglobin. 2014;38(2):91-4. doi: 10.3109/03630269.2013.869501. Epub 2014 Jan 13. PMID: 24417305 Maternal and perinatal outcome of women with sickle cell disease of a tribal population in Central India.</i>	Retrospectiv Cohort study With matching between exposed (HbAS/hbSS) and unexposed (HbAA)	2068 tribal women 54 HbAS vs 25 HbSS vs 500 HbAA Samt 10 HbS/B-thal.	Tribal women visited the antenatal clinic and/or were admitted to the obstetric ward of a tertiary care center at Indore, Madhya Pradesh, India, from January to December 2012. Sickling test (HPLC): 79 cases. Controls (age matched) pregnant women with a normal genotype (AA) were selected randomly as a control group.	N/A	Data ekstraheret retrospectivt fra clinical records/case files på: OUTCOME: Præeklampsi, HELLP, PPH, UTI, DIC IUFD Neo death, RDS, SGA, IUGR VARIABLES: Age, gravidity, family history, complications during pregnancy/time of delivery/PP. Chi2 test på 3 grupper.	Sammenligner SC trait med SCD, og SCD med controls. Anæmi <8g/dl, 64% SCD, 25% SCT SCD: 48% LB, 20% PTD, 20% IUFD, 4% neoD 61% SGA, DIC: 40% SCD, Only stat on SCD vs SCT eller SCD vs controls. SCT: Egne Chi på proportioner: SCT (n=54) vs Controls (n=500): PE (17) 31.4% vs (149) 29.8%, p=0.86 DIC (10) 18.5% vs (6) 1.2%, p<0.0001 HELLP (3) 5.5% vs (7) 1.4%, p=0.064 PPH (3) 5.5% vs (30) 6%, p=1.0 UTI (5) 9.2% vs (60) 12%, p=0.66 <i>LB + IUFD + SB = 47 vs 476 (p fisher)</i> LB (40) 74% vs (456) 91.2%, p=0.001 PTD 7 (12.9%) vs (24) 4.8%, p=0.023 IUFD 4 (7.4%) vs (13) 2.6%, p=0.074 SB (3) 5.5 vs (7) 1.4%, p=0.064 SGA (12) 24% vs (71) 14.5%, p=0.16 IUGR (12) 24% vs (25) 5.5%, p<0.001 RDS (3) 6% vs (40) 8.2%, p=0.79 KONKLUSION: ØGET RISIKO FOR SB, PTD, IUGR SAMT DIC HOS MOR. MEN KUN UNIVARIATE ANALYSER OG INGEN DEFINITIONER.	Level 3 (Oxford 2011) Level 2b (Oxford 2009)	Level 4 (Oxford 2011) (se bemærkninger) Level 4 (Oxford 2009) (se bemærkninger) <i>Level 3 ikke muligt i Oxford 2009 ved prognostic studies</i>	PICO 1 +2 Også relevant for: PICO: placentalt sygd (PICO: maternel hb) Relativ lille SCT case gruppe. Ingen detaljer på definition af PE, DIC, PPH, HELLP, UTI, PTD, IUGR, RDS, anemia-child, SGA kun <10% men ingen reference kurve Kun univariate Chi/fisher analyser ifht stat afsnit. Men OR og CI i tabel. Tekst + tal i table er ikke altid ens (fx LB for SCD) Ingen multivariate analyser. "Nævner", altid sat som 25, 54 eller 500, men uklart om data er tilgængelig for alle da LB+IUFD+SB ikke giver totalt 25, 54, 500
TAN et al, 2008, (a) London UK <i>Tan TL, Seed P, Oteng-Ntim E. BJOG. 2008 Aug;115(9):1116-21. doi: 10.1111/j.1471-0528.2008.01776.x.</i>	Retrospectiv cohort study	32299 deliver. 505 HbAS vs 16302 HbAA	Singleton pregnancies GA 24-42 completed weeks delivered between 2000 and 2005 in parturient with body mass index between 18.0 and 35.0 kg/m2.	N/A	Data ekstraheret retrospectivt fra clinical records/case files på OUTCOME: Birthweight, BW centiles by Gardosi customized bulk centile calculator (mat height,	SCT: higher parity, more overweight/obese class I. The mean birthweight of SCT pregnancies was 3223 g, 57 g lower than controls (P = 0.024). But Gardosi customized BW chart percentiles were slightly higher in SCT (49 vs 47.5, p=0.32), higher risk of LGA in SCT group (15.2% vs 12.2%, p=0.037), but due to old non-white parturient and male newborn rather than SCT. I	Level 3 (Oxford 2011) Level 2b (Oxford 2009)	Level 3 (Oxford 2011) Level 2b (Oxford 2009) Ingen nedgradering da stort materiale, ingen oplagt bias i identifikation af partipants og relevant reference og statistik	PICO 1. Ej taget højde for anden maternel patologi (Pe, HT, GDM, smoking). Ingen publiceret resultater på apgar scores, cord ph, admission Neo ICU.

<p><i>Epub 2008 May 30.PMID: 18518873 Birthweights in sickle cell trait pregnancies.</i></p>		<p>Meeting inclus. criteria</p>	<p>Universal screening for hemoglobinopathy.</p> <p>All deliveries 2000-2005 (HbAS + HbAA) Identified in Maternity DB Terra Nova Healthware. Delivered at St. Thomas hospital, London</p>		<p>weight, ethnicity, parity, infants geneter, GA, BW) Apgar scores, cord pH, admission Neo ICU</p> <p>VARIABLES: age, height, weight at booking, parity, ethnicity, EDD by LMP/US, mode of delivery, liquor grading, estimated blood loss, GA del, gender</p>	<p>multivariate analyse er p=0.97 for SCT justeret for BMI, alder, ethnicitet, paritet og gende.</p> <p>Flere white women in control. Compared to 6156 african/afro-caribien only – same results on SGA (49.2 vs 50.5, p=0.41)/LGA (15.9% vs 15.3%, p=0.72), and effect on BW disappear (-12g, p=71).</p> <p>KONKLUSION: INGEN EFFEKT PÅ BW, INGEN EFFEKT PÅ CUSTOMIZED SGA. CUST LGA FORKLARET VED FLERE NON-WHITE, MALE, PARTURIENT.</p>		<p><i>Overvejet om nedgradering til lavere niveau gr alle resultater ikke publiceres og ikke taget højde for anden patologi. Men næste niveau er level 4, og det vurderes ikke retvisende. 2b fastholdes derfor</i></p>	
<p>DESAI ET AL, 2017, INDIA</p> <p><i>Desai G, Anand A, Shah P, Shah S, Dave K, Bhatt H, Desai S, Modi D.J Health Popul Nutr. 2017 Jan 21;36(1):3. doi: 10.1186/s41043-017-0079-z.PMID: 28109314 Free PMC article. Sickle cell disease and pregnancy outcomes: a study of the community-based hospital in a tribal block of Gujarat, India.</i></p>	<p>Retrospective cohort study</p>	<p>131 HbSS vs 1645 HbAS vs 8743 HbAA</p>	<p>Gujarat, India. Kasturba Maternity Hospital (Hospital of SEWA Rural NGO</p> <p>Tribal women admitted between 2011-2015. 20905 indlæggelser, hvoraf 14640 var blandt tribal women. Og heriblandt 10519 fødsler.</p> <p>Gennemgang af register, inklusion af alle tribal deliveries (10519).</p> <p>(kun tribal, da fokus HbSS og krævende tribal homozygot)</p>	<p>N/A</p>	<p>Ekstraktion af data fra alle 10519 admission records.</p> <p>OUTCOME: C/S Hb (<11, <7) blod transfu. PIH/PE Eclampsia</p> <p>Abortion, SB, PTD (GA<=36) BW, LBW (<2.5, <1.5) IUGR (during pregn) PT labour pain</p> <p>Cross-tabulation and logistic regression.</p>	<p>HbAS vs HbAA: Anemia: 86.1% vs 88.2%, OR 0.85 (0.71 – 1.00) Severe anemia: 6.1% vs 5.8%, OR 1.05 (0.93 – 1.41) Blood transf: 69 (4.2%) vs 239 (2.95), OR 1.46 (1.11-1.91) C/S: 92 (5.6) vs 506 (6.1)</p> <p>Spon Abor: OR 1.09 (0.78-1.22) SB: 4.4% vs 3.6%, OR 1.41 (1.09-1.85) LBW: 721 (43.8%) vs 3626 (43.9%). OR 1.01 (0.9 – 1.11) PTD: 287 (17.4%) vs 1466 (17.7%), OR 0.98 (0.85 - 1.13) IUGR: 31 (1.9%) vs 134 (1.6%), =R 1.15 (0.78 – 1.71) PIH/PE: 136 (8,3) vs 682 (8.3%), OR 0.00 (0.82 – 1.20) Eclampsia: 17 (1%) vs 88 (1.1%), OR 0.98 (0.58 – 1.65)</p> <p>For HbSS se table 3 +4.</p> <p>KONKLUSION: ØGET RISIKO FOR SB OG MATERNAL BLOOD TRANSFUSION, MEN IKKE ØGET RISIKO FOR LBW, PTD, SEVERE LBW, IUGR, GESTHT, ECLAMPسيا, ANEMIA, ABORT</p>	<p>Level 3 (Oxford 2011)</p> <p>Level 2b (Oxford 2009)</p>	<p>Level 4 (Oxford 2011) Level 4 da kun simple logisitic regression</p> <p>Level 4 (Oxford 2009) Level 4 da kun simple logisitic regression <i>Level 3 ikke muligt I Oxford 2009 ved prognostic studies</i></p>	<p>PICO 1 + 2</p> <p>Også relevant for: PICO: placentalt sygd PICO: maternel konsek</p> <p>Fremstår som om det kun er simpel logistic regression, og ingen justering for confounders fraset fødselsår.</p>
<p>TAYLOR ET AL, 2006, USA</p> <p><i>Taylor MY, Wyatt-Ashmead J, Gray J, Bofill JA, Martin R, Morrison JC. Am J Obstet Gynecol. 2006; 194(6):1604–1608. [PubMed: 16635469] Pregnancy loss after first-trimester viability in women with sickle cell trait:</i></p>	<p>Retrospectiv Cohort study</p> <p>With matching between exposed (HbAS) and unexpos</p>	<p>180 HbAS (15 twin) vs 180 HbAA</p>	<p>Obstetrisk afdel, Mississippi, USA. Tertiært center (50% referral rate of high risk patients), 2001-2005</p> <p>Delivery GA>16w Cases: hemoglobin AS by hemoglobin electrophoresis Control gruppe: next delivery occurring on the same date</p>	<p>N/A</p>	<p>Retrospectived review af journals + the placenta was sent for detailed pathologic examination in each case.</p>	<p>HbAS vs HbAA, students t, chi test.</p> <p>DM: 5% vs 4% PE/eclampsia 11% vs 14%</p> <p>GA_del: 233 (33+2) SD 45 days vs 255 (36+3) SD 34 days; P <0 .001. BW: 2114 SD 1093 g vs 2672 SD 942 g; P<0.001. IUFD/senabort: 9.7% vs 3.5%; P = 0.015 (42% GA16-20, 16% GA20-24, 11% GA24-28, 16% GA 28-32, 11% GA32-36, 5% GA>36 – fornedet for HbAA IUGR 12 vs 7%</p> <p>PLACENTA:</p>	<p>Level 3 (Oxford 2011)</p> <p>Level 2b (Oxford 2009)</p>	<p>Level 4 (Oxford 2011) <i>Nedjustering til Level 4 – kun univariate og relativ lille sample size</i></p> <p>Level 4 (Oxford 2009) <i>Nedjustering til Level 4 – kun univariate og relativ lille sample size</i> <i>Level 3 ikke muligt I Oxford 2009 ved prognostic studies</i></p>	<p>PICO 1+2.</p> <p>Også relevant for: PICO: placentalt syd.</p> <p>IUGR ikke defineret. Høj-risiko population, så "baggrunds" maternel sygd, lav SES, IUGR, IUFD er høj.</p> <p>Samme antal twins i HbAA grp. Twin øger risiko for PTD, LBW, IUFD.</p>

<i>time for a reappraisal?</i>	ed (HbAA)		matched by ethnicity. Selected by third party. Exclusion: manglende mat/pæd data, hb status, non-black, serious fetal malformation relateret til morbidity/death.			180 HbAS vs 83 HbAA (44%): Ascending amniotic fluid infect: 50% vs 18% (27/97 med kliniske tegn på chorioamni.) Meconium histiocytosis: 97% vs 13% Sickling i IVS/decidual vessels: 91% vs 0% (Associeret med infarkt + retroplacental hemorraghe). Meget co-morbiditet i popu.: BMI gns 35, 16% PE/HT, >70% major disease processe, 60% er referrals til tertiære center, 85% lav SES" IUFD blandt sorte i mississippi er 1,5% KONKLUSION: LAVERE BW MEN FORMENTLIGT GR TIDLIGERE FØDSEL (EVT PGA ASC. INFEKTIONER). INGEN FØRSKEL I MATERNEL SYGD RISIKO. ØGET RISIKO FOR IUFD, SÆRLIG SENABORT <GA20, MULIGVIS GR PLACENTAL PATOLOGI MED ASCEND INFEKT HOS MANGE OG 100% SICKLING (evt medførende decreased oxygenation, stasis, subsequent thrombosis, infarction, and ultimately intrauterine hypoxia).			Gr lav SES hos 85% obs om data er generaliserbar til højere SES pt Kun univariate analyser. Ingen multivariate analyser.
BRYANT ET AL, 2007, USA <i>Bryant AS, Cheng YW, Lyell DJ, Laros RK, Caughey AB. Obstet Gynecol. 2007 Apr;109(4):870-4. doi: 10.1097/01.AOG.0000258275.24990.9c. PMID: 17400848 Presence of the sickle cell trait and preterm delivery in African-American women.</i>	Retrospektivt cohort study	326 HbAS vs 4702 HbAA	Non-Hispanic women delivered GA>24w at the University of California at San Francisco 1976 -2001 5028 African-americans Hb Electrophoresis for diagnose. Exclusion: SCD, referred for delivery only	N/A	Retrospektivt data-extract. OUTCOME: PTD<37w PTD<32w Co-variables (confounders and effect modifiers): Age, parity, public health insurance, prior PTD, twins, year of delivery, maternal comorbidities (PE, GDM, anemia) X test og ANOVA.	PTD <32w: Adj. OR 0.15 (0.05– 0.49), p=0.002 <i>Samme resultat hvis kun kvinder startede i 1 eller 2 trim.</i> PTD<37w: Adj. OR 0.76 (0.52 – 1.12), p=0.16 PTD <32w + twin: Adj. OR 0.26 (0.08-0.84), p=0.024 PTD<37w + twin: Adj OR 0.32 (0.09-1.08), p=0.07 TWINS: 3.5% vs 1.8%, p=0.04 Adj. OR 1.94 (1.22–2.09) (bl.a. justeret for IVF brug). Andre univariate resultater: UTI: 15.7% vs 10%, p=0.001 PE: 6.7% vs 6.4%, p=0.87 Hæmatokrit: 34.3 (±3.6) vs 34.9 (±3.6), p=0.012 KONKLUSION: NEDSAT RISIKO FOR PTD<32 UGER, OG ØGET RISIKO FOR TWIN PREGNANCY.	Level 3 (Oxford 2011) Level 2b (Oxford 2009)	Level 3 (Oxford 2011) Level 2b (Oxford 2009)	PICO 2. Også relevant for: PICO: placental syd. PICO: Maternel sygd. Inklusion over 25 år!, men OR justeret for year of delivery. Dette havde ikke betydning for association mellem SCT og PTD<32w. Fin statistik. Adjusted analyses. Exclusion af referrals med risiko for information bias.
CANELON ET AL, 2021, Pennsylvania, USA <i>Canelón SP, Butts S, Boland MR. JAMA Netw Open. 2021 Nov 1;4(11):e2134274. doi: 10.1001/jamanetwo</i>	Retrospektivt cohort study	1904 HbAS (2482 deliv) vs 164 HbSS (215 deliv)	4 academic medical centers(hospitals) in Pennsylvania, Fødsler mellem 2010-2017. 50.560 patients (63.334 deliveries) Alder 25-34, 56% single,	N/A	Retrospektiv dataindsamling ud fra klinisk diagnose codes i elektronisk health record system. OUTCOME: SB. (ICD-10 kode) Co-variables: SCT, SCD (ICD-10)	93.4% af SCT var afro-american. HbAS vs HBSS. SB: 1.1% vs 0.8%. aOR 8.94; 95% CI, 1.05-75.79; P = .045 (justeret for SCD og twins) Stratificeret for afro-american: 1.0 vs 1.1, 0.91 (0.59, 1.40), p = 0.671 <i>HbSS: SB 2.3% aOR 26.4 (2.5 – 281, p=0.007)</i> KONKLUSION:	Level 3 (Oxford 2011) Level 2b (Oxford 2009)	Level 3 (Oxford 2011) Level 2b (Oxford 2009)	PICO 2 Stor sample size. Alle deliveries inkluderet. Gennemtænkt analyse med DAG og relevante confounders for miscaariage (fx Rhesus incompati) og SB (ABO incompati, complications

rkopen.2021.34274. PMID: 34817585 Fre e PMC article. Evaluation of Stillbirth Among Pregnant People With Sickle Cell Trait		vs 48492 HbAA (61.051 deliv)	47% black-american, 87% rhesus pos. Diagnose af SCT/SCD Ud fra ICD-10 coding i de elektroniske records. Compund SC+thal, SC anemia, SC+HemC grupperet i SCD.		Pain crises, (ICD-10) Transfusions (ICD-10) C/S (ICD-10) Delivery episode/parity proxy Sectio antea, twins Alder, civilstand, race, ethnicity, ABO, Rhesus, year of delivery Multivariate logistic regression så der kan justeres for fødselsår og mulig betydning af health disparities I forskellig etniske grupper (race, ethnicity), + stratificeret analyse med only black/african-american	9-FOLD ØGET RISIKO FOR SB VED SCT, MEN DETTE FORSVINDER VED STRATIFICERET POPULATION DER KUN ER AFRO-AMERICAN. SÅ DATA RELEVANT I EN DANSK KONTEKST AT GRUPPEN MED MERE SCT MÅSKE SELV ER EN RISIKOGRUPPE?			of SCD, sectio antea, alder, civilstatus, twin) Relevant stratificeret analyser for kun black/afro-american <i>Limitation:</i> ICD-10 kodning fra DB. SCT vs SB ej justeret for other medical comorbidity (HT, PE, DM, fedme etc)
ABDULSALAM ET AL, 2003, SYRIA Abdulsalam AA, Bashour HN, Monem FS, Hamadeh FM. Saudi Med J 2003; 24: 986–90. Pregnancy outcomes among Palestinian refugee women with sickle cell trait in Damascus, Syria	Prospect ive cohort study	98 HbAS vs 402 HbAA	4 health centers serving Palestinian Refugees in Damascus, 2000 til 2002. Hb elektroforese for alle nye registreret gravide. Fulgt indtil 40 dage efter fødslen Gravid GA <16 Consent blodprøve	N/A	Data ekstraheret fra ANV cards + interviews krydstjekket med journalen, 40 dage efter fødslen. Blindet for sickle trait under fødslen, først givet ved data analyser. OUTCOME: Abort, LBW, perinatal mortality Maternal complications + mortality RR + 95% CI.	HbAS vs HbAA Mere consanguinity blandt HbAS, ellers ens baseline charact. Anemia (Hb <9 gr ~5.6 mmol/L) 7.1% HbAS vs 2.2% HbAA), p=0.022 (Chi/fisher) Ens BT, +prot, antepartum/intrapartum bleeding, DM, tidl abort/perinatal mort. (chi, fisher). Ikke sign. ændret RR for PE, UVI, C/S, maternal mortality, bleeding. Feber efter fødsel: 6.2% (6/97) vs 1.5% (6/393), (risks ratio=4.05, 95% CI 1.34-12.3). LBW 14.4% (14/97) vs 12.7% (50/393), RR 1.1 (0.7-2.0) Abort 1 % (1/98) vs 2.2 % (9/402), RR 0.5 (0.06- 3.6) Perinatal mort 4.1% (4/97) vs 1.5% (6/393). RR 2.7 (0.8-9.4) KONKLUSION: ØGET RISIKO FOR ANÆMI UNDER GRAVDITETEN ELLER FEBER EFTER FØDSLEN, MEN PÅ UNIVARIATE ANALYSER. INGEN STATISTICAL SIGN FORSKEL I ABORTION, LBW, PERINATAL MORTALITY.	Level 3 (Oxford 2011) Level 2b (Oxford 2009)	Level 4 (Oxford 2011) <i>Nedjustering til Level 4 – kun univariate</i> Level 4 (Oxford 2009) <i>Nedjustering til Level 4 – kun univariate</i> <i>Level 3 ikke muligt I Oxford 2009 ved prognostic studies</i>	PICO 1 +2 Også relevant for PICO: maternal konsk. PICO: plac sygd Kun univariate analyser. Mange outcomes er der ikke klare definitioner på. Men fint analyses mæssigt (ikke etisk) at personale er blindet for SCT status
ADEYEMI ET AL, 2006, NIGERIA Adeyemi AB, Adediran IA, Kuti O, Owolabi AT, Durosimi MA. J Obstet Gynaecol 2006; 26: 133–7	Prospect ive cohort study	210 HbAS vs 210 HbAA	Obstetrical and Gynecology Department of the Obafemi Awolowo University Teaching Hospital, Ile- Ife, Nigeria 2003-2005.	N/A	Spørgeskema med biosocial data, obst historik, gyn historik, index gravi + 1 uge postpartum. Data ekstraheret fra journalen. OUTCOME:	HbAS vs HbAA Karateristika: Ens alder, SES, ethnicitet, booking for ANC. Øget miscarriage i HbAA gruppe (måske malaria?) Flere muslimer i HbAS gruppe Maternal:	Level 3 (Oxford 2011) Level 2b (Oxford 2009)	Level 4 (Oxford 2011) <i>Nedjustering til Level 4 – kun univariate</i> Level 4 (Oxford 2009) <i>Nedjustering til Level 4 – kun univariate</i>	PICO 1 +2 Også relevant for: PICO: placenta sygd PICO: maternal sygd. Outcomes ikke defineret. Blot angives at det skal

<p><i>Outcome of pregnancy in a population of Nigerian women with sickle cell trait.</i></p>			<p>Hb elektroforese på alle med ukendt SCT/D status. Cases: HbAS women fulgt i svangrekontrol og født på hospitalet. Controls: næste HbAA registreret i svangrekontrol + født på hospital.</p>		<p>Anæmi, malaria, uvi, gest HT, puerperal feber. IUGR, BW, Apgar, SB. Frekvens, relative risk. t-test og chi test.</p>	<p>C/S 27.6 vs 25.7%, p=0.27 Malaria 25.7% (54/210) vs 34.8% (73/210), p=0.05 UVI 4.3% vs 4.3%, p=1.00 Anemi 2.9% vs 4.3%, p=0.61 Gest HT 3.8% vs 2.9%, p=0.81 Feber efter fødslen: 3.8% vs 1.4%, p=0.22 Antepart blødning: 1.9% vs 1.0%, p=0.72 PPH 1.4% vs 2.9%, p=0.47</p> <p>BARN: Preterm 20% vs 15.7%, p=0.42 IUGR: 2,4% vs 1.9%, p=0.99 SB 1.0% vs 3.3%, p=0.20 TWIN: 2.0%, 7.1%, p=0.01 LBW/macros: 15.9%/7.9% vs 17.8%/5.3%, p=0.50 Apgar <=6 1min: 11.7% vs 12.9% sammenholdt med Apgar <=6 5min: 0.9% vs 4.9%, p=0.04</p> <p>KONKLUSION: INGEN SIGNIFIKANT FORSKEL PÅ FOREKOMST AF ANÆEMI, HT, UVI, PUEPERAL FEBER, ANTE. ELLER PPH. EJ HELLER PTD, IUGR, SB, LBW, MACRO. MEN MINDRE MALARIA I GRAVIDITETEN, OG HURTIGERE BEDRING EFTER LAV ABGAR VED 1 MIN. BLANDT SCT</p>		<p><i>Level 3 ikke muligt i Oxford 2009 ved prognostic studies</i></p>	<p>være bekræftet med relevante mikrobiologiske, hæmatologisk og UL undersøgelser.</p> <p>Kun univariate analyser.</p>
--	--	--	--	--	---	---	--	--	--

Forfatter, årstal, land	Design	N	Population	Intervention (type/dosis/varighed)	Outcome (hvilke, hvordan måles de)	Resultater (tal, p-værdi, RR, CI)	Evidensniveau	Endelige evidensgradering (op/nedgradering)	Bemærkninger
Tita et al. 2007, USA.	Retrospective cohort	3019 HbAS pregnant women in 1818 women.	African-american pregnant women with delivery after 22 weeks. Universal hemoglobin electrophoresis of everyone. Data collected prospectively 1991 to 2006.	N/A	Prevalence of HbAS and HbAC. Perinatal death (stillbirth/death within 28 days) Prematur birth (<37 weeks) Preeclampsia (high blood pressure and proteinuria after 20 weeks) Pregnancy related hypertension (exc. Essential hypertension):PE, PiH and eclampsia Low birth weight: <2500 g	Adjusted relative risks for preeclampsia was 1,0 (0,8-1,2) for women with SCT compared to normal controls. Pregnancy related hypertension: RR 1,1 (0,9-1,2) Perinatal mortality RR 0,7 (0,5-1,0) Stillbirth 0,6 (0,3-0,9) Low birth weight RR 0,9 (0,8-1,1) Premature birth 0,8 (0,7-0,9) No increased risk of PE/IUGR/SGA in HbAS women compared to HbAA. Decreased risk of premature birth and stillbirth for HbAC.	2b	2b	Multivariat analyse med logistisk regression. Justerer for alder, paritet, komorbiditeter (hypertension og diabetes), tobak, alkohol, tvillingegraviditet og GA ved fødsel. Homogen gruppe I forhold til race/ethnicitet. Stort studie med mange cases. Alle inkluderede er screenet med electrophoresis.

									<p>Prospektivt indsamlede data</p> <p>Inkluderer mange risikofaktorer andre studier mangler (tobak, alkohol etc) men ikke BMI Missing data hos nogen kvinder (max 10%).</p> <p>Ekskluderer ikke tvillingegraviditeter (ca. 1,5%, ens mellem grupperne).</p>
Stamilio et al., 2003, USA	Retrospective cohort	87 with SCT of 1998 pregnant women	Singleton pregnancies 1995-1997. Screened for SCT with sickledex test confirmed with hemoglobin electrophoresis.	N/A	<p>Preeclampsia: 2 cases of sysBT>140 or diaBT>90 and 2 cases of proteinuria (>300mg/24hours)</p> <p>Birth weight. Low birth weight <2500g. Preterm delivery: <37 GA.</p> <p>Postpartum complications (hemorrhage requiring transfusion, fever, endometritis)</p>	<p>Pregnant women. With SCT was not at increased risk of PE. Univariate analysis RR=0,5, (95% CI 0,2-1,6). Multivariate analysis controlling for potential confounders with logistic regressions SCT was not a risk factor for PE RR= 0,5 (95% CI 0,2-1,6). Higher BMI and GDM was identified as significant risk factors.</p> <p>No increased risk of low birth weight or preterm delivery for SCT cohort in multivariable logistic regression.</p> <p>SCT was not an independent risk factor for PE, low birth weight or preterm delivery.</p> <p>Retrospektivt kohortestudie af 1998 gravide. Kvinder med sickle cell trait havde ikke øget risiko for præeklamsi. Sickle cell trait er ikke en uafhængig risikofaktor for PE i retrospektive kohortestudie.</p>	2b	2b	<p>Multivariate analyse med logistisk regression. 1 Korrigeret for mange risikofaktorer (tobak, BMI, stofmisbrug, essentiel hypertension etc.) Ældre kohorte.</p> <p>SCT signifikant højere andel med GDM. Generelt også højere BMI og højere andel med essentiel hypertension.</p> <p>Højere BMI signifikant associeret med PE.</p>
BRYANT ET AL, 2007, USA	Retrospectiv cohort study	326 HbAS vs 4702 HbAA	<p>Non-Hispanic women delivered GA>24w at the University of California at San Francisco</p> <p>1976 -2001</p> <p>5028 African-americans</p> <p>Hb Electrophoresis for diagnose.</p>	N/A	<p>Retrospektivt data-extract.</p> <p>OUTCOME: PTD<37w PTD<32w</p> <p>Co-variables (confounders and effect modifiers): Age, parity, public health insurance, prior PTD, twins, year of delivery, maternal comorbidities (PE, GDM, anemia)</p>	<p>PTD <32w: Adj. OR 0.15 (0.05– 0.49), p=0.002 <i>Samme resultat hvis kun kvinder startede anc i 1 eller 2 trim.</i> PTD<37w: Adj. OR 0.76 (0.52 – 1.12), p=0.16 PTD <32w + twin: Adj. OR 0.26 (0.08-0.84), p=0.024 PTD<37w + twin: Adj OR 0.32 (0,09-1.08), p=0.07 TWINS: 3.5% vs 1.8%, p=0.04 Adj. OR 1.94 (1.22–2.09) (bl.a. justeret for IVF brug).</p> <p>Andre univariate resultater:</p>	Level 3 (Oxford 2011) Level 2b (Oxford 2009)	Level 3 (Oxford 2011) Level 2b (Oxford 2009)	<p>Inklusion over 25 år!, men OR justeret for year of delivery. Dette havde ikke betydning for association mellem SCT og PTD<32w.</p> <p>Fin statistik. Adjusted analyses. Exclusion af referrals med risiko for information bias.</p>

			Exclusion: SCD, referred for delivery only		X test og ANOVA.	<p>UTI: 15.7% vs 10%, p=0.001 PE: 6.7% vs 6.4%, p=0.87 Hæmatokrit: 34.3 (±3.6) vs 34.9 (±3.6), p=0.012</p> <p>KONKLUSION: NEDSAT RISIKO FOR PTD<32 UGER, OG ØGET RISIKO FOR TWIN PREGNANCY.</p>			
Wellenstein et al. 2019 USA	Retrospective cohort	868 with SCT compared to 30972 HbAA	<p>Women who delivered between 2006-2023 in the Kaiser Permanente Northern. SCT compared with normal controls group (868 vs 30972)</p> <p>Ethnicity based (self reported ethnicity) hemoglobinopathy screening with electrophoresis + for those with MCV<80 or Hgb <10,5 mg/dl</p>	N/A	<p>Pregnancy induced hypertension (PIH) including gestational hypertension, preeclampsia eclampsia, post-partum preeclampsia and subimposed preeclampsia identified by ICD 9 diagnosis.</p> <p>Small for gestational age (SGA) defined as birth weight less than 10% adjusted for gestational age.</p> <p>GDM</p> <p>Preterm delivery <37 GA</p>	<p>Women with SCT were more likely to have PIH and SGA in univariate analysis. PIH: 15,6% vs 12,2%. P=0,0033 SGA: 829% vs 6,09%. P=0,0076. Preterm delivery:8,1% vs 7,6%. P=0,6</p> <p>In multivariate analysis SCT was not an independent risk factor for PIH or SGA. Ethnic minorities had higher adjusted odds.</p> <p>Multivariate analysis: PIH OR 0,98 (.80-1,20) SGA (1,24 (0,97-1,60)</p> <p>SCT ikke associeret med øget forekomst af PIH, SGA, preterm fødsel eller GDM efter multivariat analyse.</p>	Level 2b	Level 2b	<p>Stort, etnisk divers amerikansk studie. Inkluderer mange variable inkl. BMI, alder, etnicitet og uddannelse. Mangler information om tobak.</p> <p>Multivariate logistic regression and chi test.</p>
Kasperek, 2021, Switzerland	Retrospective cohort multicenter	<p>172 with SCT</p> <p>24 with alpha thal trait</p> <p>40 with alpha thal trait</p> <p>84 with beta thal trait</p> <p>Rest other hem. traits</p> <p>360 controls</p>	<p>Pregnant women attending antenatal care and delivering at the University Hospital Basel or University Hospital Zurich</p> <p>By family origin questionnaire high risk women were identified. Those were tested for hemoglobinopathies.</p> <p>Included healthy women >18 years without comorbidities</p>	N/A	<p>Preeclampsia (by American college definition)</p> <p>Abortions</p> <p>GDM</p> <p>Delivery mode</p> <p>Abnormal placentation</p> <p>Abruption</p> <p>Hemorrhage</p> <p>Postpartum anemia</p> <p>Puerperal infection or sepsis</p> <p>Gestational age at birth</p> <p>Birth weight</p> <p>Preterm delivery</p> <p>PPROM</p> <p>Macrosomia</p> <p>IUGR (below 3rd percentile)</p> <p>Low birth weight (<2500g)</p> <p>Fetal acidosis</p> <p>APGAR<5</p> <p>Neonatal death</p>	<p>Increased rates of GDM, abortion, bacteriuria/UTI, cholestasis, abnormal placentation and postpartum anemia. No significant difference in neonatal outcomes or preeclampsia.</p> <p>Birth weight P=0,8 Low birth weight P=0,7 IUGR P=0,5 Still birth P=1,0</p> <p>Hypertensive disorders P=1,0 Preeclampsia P=0,78 (4,6% vs 4,2%) Anemia postpartum P<0,001 (80% vs 45%) (kun 87 kvinder med data her)</p> <p>Subgroup analysis showed no difference between different types of hemoglobinopathy trait.</p>	2b	4	<p>Bærere havde højere BMI (men gennemsnittet indenfor normalen).</p> <p>Blander forskellige hemoglobinopater, men subgruppe analyse viser ingen forskel i outcomes. Relativt lille sample size når man opdeler i hemoglobinopater.</p> <p>Kun univariat analyse</p>
Larrabee, 1997, USA	Prospective cohort study	162 with SCT of 1584 women	<p>Pregnant African American women with SCT.</p> <p>Women of African American descent at University of Texas</p>	N/A	<p>GA at delivery</p> <p>Birth weight</p> <p>Preeclampsia (BT >140/90 mmHg or increase >30/15 mmHg from baseline and proteinuria >300 mg/24 hr</p>	<p>Rate of preeclampsia significantly increased in SCT positive women (24,7% vs 10,3%, p<0,0001). RR 3,0 (95% CI 2,0-4,6) for PE in SCT positive compared to non-SCT women. In nulliparous women the rate of SCT the rate of PE was significantly increased</p>	2b	4	<p>Gammelt studie. Prospektivt design. Kun univariat analyse, korrigerer ikke for mulige confounders.</p> <p>Mangler data om BMI.</p>

			medical school Hermann Hospital Medicaid clinic. March 1994 to June 1995. Screened at first prenatal visit for SCT with Sicledex screen confirmed with hemoglobin electrophoresis and prospectively enrolled.		or 100 mg/dl on two random occasions Postpartum endometritis	compared to nulliparous non-SCT women (33% vs 13%, p=0,002). Significant decrease in delivery GA (36,7 +/- 2,7 vs 37,7 +/- 3,0 weeks p<0,0001) and birth weight (3082 +/- 591 vs 3360 +/- 573 g, p<0,0001) in SCT positive women.			Kvinder med essentiel hypertension ikke ekskluderet (1,2% SCT, 4,4% non-SCT). Meget høj forekomst af PE! Ingen tidlig scanning for bestemmelse af GA hos de fleste, så data om fødselsvægt og Ga ved fødsel er usikker.
TAYLOR ET AL, 2008, USA	Retrospective Case-series	131 HbAS	Obstetrisk afdel, Mississippi, USA. Tertiært center (50% referral rate of high risk patients) Årstal ej angivet Hb electrophoresis diagnose. Delivery GA>16w Exclusion ved manglende HbAS diagnose, eller multiple fetal abnormalities på UL. Området dækker socio-economic disadventaged popu.	N/A	Retrospectiv gennemgang af journal hos 131 HbAS. VARIABLES: GA del (gns 30.1, 16.9-40.8, flest 16-24)), alder (gns 23.9, 15-40)	HbAS cases HT: 21 (16%) IUGR: 14 (10.6%) PPROM: 11 (8.4%) IUFD/senabort: 10 (8.1%) (4 med plac infarct) vs 5% normalt (5 ud af de 10 var i GA 16-20) PLACENTA: 1) Tegn til acute ascending amniotic fluid infection: 66 (50%) 2) Placental meconium histiocytosis: 92% ~intrauterine hypoxia. 3) Sickling cells i det IVS: 100% 4) Sickling decidual vessels. Antal ikke angivet KONKLUSION: MULIGVIS ØGET RISIKO FOR IUFD (SENABORT) SAMMENFALDENDE MED ØGET PLACENTAL PATOLOGI FUND.	Level 4	Level 5	Ingen definitioner på de forskellige outcomes der måles på. Det er meget uklart hvornår kvinderne føder. Gennemsnit er 30.1 men de fleste "føder" ved GA 16-24 – og er således nærmere aborter.
ABDULSALAM ET AL, 2003, SYRIA	Prospective cohort study	98 HbAS vs 402 HbAA	4 health centers serving Palestinian Refugees in Damascus, 2000 til 2002. Hb elektroforese for alle nye registreret gravide. Fulgt indtil 40 dage efter fødslen Gravid GA <16 Consent blodprøve	N/A	Data ekstraheret fra ANV cards + interviews krydstjekket med journalen, 40 dage efter fødslen. Blindet for sickle trait under fødslen, først givet ved data analyser. OUTCOME: Abort, LBW, perinatal mortality Maternal complications + mortality RR + 95% CI.	HbAS vs HbAA Mere consanguinity blandt HbAS, ellers ens baseline charact. Anemia (Hb <9 gr ~5.6 mmol/L) 7.1% HbAS vs 2.2% HbAA), p=0.022 (Chi/fisher) Ens BT, +prot, antepartum/intrapartum bleeding, DM, tidl abort/perinatal mort. (chi, fisher). Ikke sign. ændret RR for PE, UVI, C/S, maternal mortality, bleeding. Feber efter fødsel: 6.2% (6/97) vs 1.5% (6/393), (risks ratio=4.05, 95% CI 1.34-12.3). LBW 14.4% (14/97) vs 12.7% (50/393), RR 1.1 (0.7-2.0)	Level 2b (Oxford 2009)	Level 4 (Oxford 2009)	Kun univariate analyser. Mange outcomes er der ikke klare definitioner på. Men fint analyser mæssigt (ikke etisk) at personale er blindet for SCT status

						<p>Abort 1 % (1/98) vs 2.2 % (9/402), RR 0.5 (0.06-3.6) Perinatal mort 4.1% (4/97) vs 1.5% (6/393). RR 2.7 (0.8-9.4)</p> <p>KONKLUSION: ØGET RISIKO FOR ANÆMI UNDER GRAVIDITETEN ELLER FEBER EFTER FØDSLEN, MEN PÅ UNIVARIATE ANALYSER. INGEN STATISTICAL SIGN FORSKEL I ABORTION, LBW, PERINATAL MORTALITY.</p>			
ADEYEMI ET AL, 2006, NIGERIA	Prospective cohort study	210 HbAS vs 210 HbAA	<p>Obstetrical and Gynecology Department of the Obafemi Awolowo University Teaching Hospital, Ile-Ife, Nigeria 2003-2005.</p> <p>Hb elektroforese på alle med udkendt SCT/D status. Cases: HbAS women fulgt i svangrekontrol og født på hospitalet. Controls: næste HbAA registreret i svangrekontrol + født på hospital.</p>	N/A	<p>Spørgeskema med biosocial data, obst historik, gyn historik, index gravi + 1 uge postpartum. Data ekstraheret fra journalen.</p> <p>OUTCOME: Anæmi, malaria, uvi, gest HT, puerperal feber. IUGR, BW, Apgar, SB. Frekvens, relative risk. t-test og chi test.</p>	<p>HbAS vs HbAA</p> <p>Karateristika: Ens alder, SES, ethnicitet, booking for ANC. Øget miscarriage i HbAA gruppe (måske malaria?) Flere muslimer i HbAS gruppe</p> <p>Maternal: C/S 27.6 vs 25.7%, p=0.27 Malaria 25.7% (54/210) vs 34.8% (73/210), p=0.05 UVI 4.3% vs 4.3%, p=1.00 Anemi 2.9% vs 4.3%, p=0.61 Gest HT 3.8% vs 2.9%, p=0.81 Feber efter fødslen: 3.8% vs 1.4%, p=0.22 Antepart blødning: 1.9% vs 1.0%, p=0.72 PPH 1.4% vs 2.9%, p=0.47</p> <p>BARN: Preterm 20% vs 15.7%, p=0.42 IUGR: 2,4% vs 1.9%, p=0.99 SB 1.0% vs 3.3%, p=0.20 TWIN: 2.0%, 7.1%, p=0.01 LBW/macros: 15.9%/7.9% vs 17.8%/5.3%, p=0.50 Apgar <=6 1min: 11.7% vs 12.9% sammenholdt med Apgar <=6 5min: 0.9% vs 4.9%, p=0.04</p> <p>KONKLUSION: INGEN SIGNIFIKANT FORSKEL PÅ FOREKOMST AF ANÆEMI, HT, UVI, PUEPERAL FEBER, ANTE. ELLER PPH. EJ HELLER PTD, IUGR, SB, LBW, MACRO. MEN MINDRE MALARIA I GRAVIDITETEN, OG HURTIGERE BEDRING EFTER LAV ABGAR VED 1 MIN. BLANDT SCT</p>	Level 2b (Oxford 2009)	Level 4 (Oxford 2009)	<p>Outcomes ikke defineret. Blot angives at det skal være bekræftet med relevante mikrobiologiske, hæmatologiske og UL undersøgelser.</p> <p>Kun univariate analyser.</p>

NATU ET AL, 2014, INDIEN	Retrospectiv Cohort study With matching between exposed (HbAS/hbSS) and unexposed (HbAA)	2068 tribal women 54 HbAS vs 25 HbSS vs 500 HbAA Samt 10 HbS/B-thal.	Tribal women visited the antenatal clinic and/or were admitted to the obstetric ward of a tertiary care center at Indore, Madhya Pradesh, India, from January to December 2012. Sickling test (HPLC): 79 cases. Controls (age matched) pregnant women with a normal genotype (AA) were selected randomly as a control group.	N/A	Data ekstraheret retrospectivt fra clinical records/case files på: OUTCOME: Præeklampsi, HELLP, PPH, UTI, DIC IUFD Neo death, RDS, SGA, IUGR VARIABLES: Age, gravidity, family history, complications during pregnancy/time of delivery/PP. Chi2 test på 3 grupper.	Sammenligner SC trait med SCD, og SCD med controls. Anæmi <8g/dl, 64% SCD, 25% SCT SCD: 48% LB, 20% PTD, 20% IUFD, 4% neoD 61% SGA, DIC: 40% SCD, Only stat on SCD vs SCT eller SCD vs controls. SCT: Egne Chi på proportioner: SCT (n=54) vs Controls (n=500): PE (17) 31.4% vs (149) 29.8%, p=0.86 DIC (10) 18.5% vs (6) 1.2%, p<0.0001 HELLP (3) 5.5% vs (7) 1.4%, p=0.064 PPH (3) 5.5% vs (30) 6%, p=1.0 UTI (5) 9.2% vs (60) 12%, p=0.66 <i>LB + IUFD + SB = 47 vs 476 (p fisher)</i> LB (40) 74% vs (456) 91.2%, p=0.001 PTD 7 (12.9%) vs (24) 4.8%, p=0.023 IUFD 4 (7.4%) vs (13) 2.6%, p=0.074 SB (3) 5.5 vs (7) 1.4%, p=0.064 SGA (12) 24% vs (71) 14.5%, p=0.16 IUGR (12) 24% vs (25) 5.5%, p<0.001 RDS (3) 6% vs (40) 8.2%, p=0.79 KONKLUSION: ØGET RISIKO FOR SB, PTD, IUGR SAMT DIC HOS MOR. MEN KUN UNIVARIATE ANALYSER OG INGEN DEFINITIONER.	Level 2b (Oxford 2009)	Level 4 (Oxford 2009)	Relativ lille SCT case gruppe. Ingen detaljer på definition af PE, DIC, PPH, HELLP, UTI, PTD, IUGR, RDS, anemia-child, SGA kun <10% men ingen reference kurve Kun univariate Chi/fisher analyser ifht stat afsnit. Men OR og CI i tabel. Tekst + tal i table er ikke altid ens (fx LB for SCD) Ingen multivariate analyser. "Nævner", altid sat som 25, 54 eller 500, men uklart om data er tilgængelig for alle da LB+IUFD+SB ikke giver totalt 25, 54, 500
DESAI ET AL, 2017, INDIA	Retrospective cohort study	131 HbSS vs 1645 HbAS vs 8743 HbAA	Gujarat, India. Kasturba Maternity Hospital (Hospital of SEWA Rural NGO Tribal women admitted between 2011-2015. 20905 indlæggelser, hvoraf 14640 var blandt tribal women. Og heriblandt 10519 fødsler. Gennemgang af register, inklusion af alle tribal deliveries (10519). (kun tribal, da fokus HbSS og krævende tribal homozygot)	N/A	Extraktion af data fra alle 10519 admission records. OUTCOME: C/S Hb (<11, <7) blod transfu. PIH/PE Eclampsia Abortion, SB, PTD (GA<=36) BW, LBW (<2.5, <1.5) IUGR (during pregn) PT labour pain Cross-tabulation and logistic regression.	HbAS vs HbAA: Anemia: 86.1% vs 88.2%, OR 0.85 (0.71 – 1.00) Severe anemia: 6,1% vs 5.8%, OR 1.05 (0.93 – 1.41) Blood transf: 69 (4.2%) vs 239 (2.95), OR 1.46 (1.11-1.91) C/S: 92 (5.6) vs 506 (6.1) Spon Abor: OR 1.09 (0.78-1.22) SB: 4.4% vs 3.6%, OR 1.41 (1.09-1.85) LBW: 721 (43.8%) vs 3626 (43.9%). OR 1.01 (0.9 – 1.11) PTD: 287 (17.4%) vs 1466 (17.7%), OR 0.98 (0.85 - 1.13) IUGR: 31 (1.9%) vs 134 (1.6%), =R 1.15 (0.78 – 1.71) PIH/PE: 136 (8,3) vs 682 (8.3%), OR 0.00 (0.82 – 1.20) Eclampsia: 17 (1%) vs 88 (1.1.%), OR 0.98 (0.58 – 1.65) For HbSS se table 3 +4.	Level 2b (Oxford 2009)	Level 4 (Oxford 2009)	Fremstår som om det kun er simpel logistic regression, og ingen justering for confounders fraset fødselsår.

						KONKLUSION: ØGET RISIKO FOR SB OG MATERNAL BLOOD TRANSFUSION, MEN IKKE ØGET RISIKO FOR LBW, PTD, SEVERE LBW, IUGR, GESTHT, ECLAMPSIA, ANEMIA, ABORT			
Buhusayyen et al, 2022, Bahrain 10. Buhusayyen H. Isa HM, Kamal N. Sickle Cell Trait and Adverse Pregnancy Outcomes: Is There a Link? Cureus [Internet]. 2022 Aug 31	Retrospective cross-sectional case control study	460 with SCT and 474 controls (age matched)	All women who delivered Jan 1 to Dec 31 2019 in Salmaneya medical complex. Universal screening for hemoglobinopathy. Healthy women with SCT was separated. An age-matched control group was selected. Exclusion of multifetal pregnancies, essential hypertension, hypothyroidism, fertility treatment and overt diabetes.		Pregnancy related hypertensive disorders (PRHD) defined by American College of Obstetrics and Gynecology's definition. Birth weight SGA <10 th percentile APGAR Intrauterine fetal death Preterm delivery	No difference between SCT and healthy control for PRHD or SGA in univariate analysis. Higher rate of intrauterine death. PRHD: 3,5% vs 3,4%. P=1 SGA: 4,3% vs 3,4%. P=0,5 Increased risk of intrauterine fetal death: 3% (N=14) vs 0,2% (N=1), p<0,0001	2b	4	High incidence population (16,4 with SCT). Ingen data om BMI. Univariate analyse, ikke korigeret for mulige confounders. Samler hypertensive lidelser og ser ikke på præeklampsi separat. Universel screening for hæmoglobinopati.

THALASSÆMI (ALFA OG BETA MINOR/bæretilstand)

ADLER ET AL, 2021, ISRAEL <i>Adler A, Wainstock T, Sheiner E. Early Hum Dev. 2021 Jul;158:105397. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2021.105397. Epub 2021 May 24. PMID: 34102479 Prenatal exposure to maternal beta-thalassemia minor and the risk for long-term hematologic morbidity in the offspring: A population-based cohort study.</i>	Retrospective cohort study	677 β vs 243005	Population-based Alle fødsler på Soroka University Medical Center 1991–2014 Følgt indtil 18 år. ICD-koder til at bekræfte thal. Beta minor. Kontrolgruppe uden nogen thal. Kode. Exclusion: Multiple gestations, perinatal mortality, chromosomal disorders and congenital malformations		Data ekstraktion baseret på ICD-koder. Data fra perinatal DB og fra pædiatrisk DB. OUTCOME: Første hospitalization EXPOSURE: Maternal thal beta minor. BASELINE characteristics interessant for guideline Kaplan-Meier survival curve for kumulative hæmatologisk morbiditet + cox proportional hazard model justeret for confounders	Fokus på helbred fra y 0-18. der findes øget hæmatologisk morbiditet i børn af beta-minor (aHR justeret for maternal age, SgA, GA del, BW) Baseline uni sign BW: 3162 (± 556) vs 3206 (± 511), p=0.02 SGA 4.7% vs 4.6%, p=0.87 GA del 38.97 (SD 2.1) vs 39.1 (SD 1.99), p=0.09 Apgar <7 5 min 1.2 vs 2.3, p=0.06 KONKLUSION: BETYDNING FOR OFFSPRINGS HEALTH, IKKE DIREKTE RELEVANT FOR GUIDELINE. I BASELINE KARAKTERISTIKA DOG LAVERE BW HOS THAL BETA MINOR, MEN UNIVARIATE.	Level 3, 2011 Level 2b, 2009	For guideline relevant (resten af studiet) Level 4 (level 3, 2011) <i>Kun univariate</i> Level 4 (level 2b, 2009) <i>Kun univariate</i>	PICO 1+2 Ikke rigtig relevant for guideline da studiet ser på langtidskonsekvenser af thal beta minor i offspring. Kun univariate baseline.
VALADBEIGI ET AL, 2019, IRAN <i>Valadbeigi T, Tabatabaee HR, Etemad K, Keyghobadi N, Mahdavi S, Enayatrads M, Saeidinejat S,</i>	Retrospektiv case-control studie.	712 LBW vs 1868 non-LBW	2 større byer samt 8 provinser i Iran. Mothers referred to health centers i de 2 byer eller til hovedprovins byen samt 4 øvrige "kommuner". I hver kommune en rural og urban.	N/A	Spørgeskema til udvalgte health centers Data på bopæl, alder, udd, pre-preg BMI, arbejde, materielle sygdomme (HT, GDM, thal minor, hypothy, CVD, nyresyg, tandpine, hvp.). Tandpleje.	Thal minor 2.7%. LBW: 23/712 (3.2%) vs 46/1868 (2.5%), OR 1.39 (0.79 – 2.20), p=0.27 LBW was significantly associated with living in rural area (OR = 1.4 CI: 1.14–1.71), having body mass index (BMI)<18 (OR = 1.48 CI: 1.14–1.92), being a housewife (OR = 1.65 CI: 1.07–2.53), having high blood pressure (OR = 1.91 CI:	Level 4 (Oxford 2011) Level 3b (Oxford 2009)	Level 4 (Oxford 2011) Level 4 (Oxford 2009) <i>Exposures ikke veldefineret og formentlig recall fremfor extractions af data fra fx jr.</i>	PICO 1 Formentligt interview af kvinder der havde født. Ikke info på hvor lang tid siden (recall bias), eller om indsamlet data er ifht aktuelt eller ved sidste graviditet.

Yaghoobi H, Zolfizadeh F, Ghasemi A, Hajipour M.J <i>Neonatal Perinatal Med.</i> 2019;12(4):449-456. doi: 10.3233/NPM-180068.PMID: 31256076 <i>The association between low birth weight and mothers diseases in Iran: A case-control study.</i>			Årstal ikke angivet Cases: Kvinder hvis sidste fødsel resulterede i en LBW Controls: kvinder hvis sidste fødsel resulterede i en non-LBW.		Undersøger association til risiko faktorer for LBW. Univaritae: chi test og Univar log reg. Hvis p<0.25 inkluderet i multi. Multivariate: logistic regression	1.26–2.88), and having pregnancy without testing for diabetes (OR = 1.91 CI: 1.44–2.54) (GDM 1.48 (0.95-2.28), p=0.077). Minor thalassaemia, hypothyroidism, oral health care and headache were not significant predictors for LBW. (Alder 1.4, 0.98-2.02, p=0.065) KONKLUSION: INGEN ØGET FOREKOMST AF THAL MINOR BLANDT LBW VS NON-LBW.			Ikke angivet om alfa eller beta. Ikke angivet om nogle risk factors blev testet eller det blot var selvoplyst sygd. Ej heller definitioner på sgydomme. Artikel med mange stave fejl. Journal ingen IF.
METTANANDA ET AL, 2018, Sri Lanka <i>Mettananda S, Suranjan M, Fernando R, Dias T, Mettananda C, Rodrigo R, Perera L, Gibbons R, Premawardhena A, Higgs D.</i> <i>PLoS One.</i> 2018 Nov 2;13(11):e0206928. doi: 10.1371/journal.pone.0206928. eCollection 2018. PMID: 30388173. <i>..Anaemia among females in child-bearing age: Relative contributions, effects and interactions of alpha- and beta-thalassaemia.</i>	Retrospektiv kohort studie med inklusion af anæmiske kvinder i graviditeten	117 fortsat anæmiske, vs 128 uden anæmi (herunder 22 non-anæmiske microcytoses)	Colombo North Teaching Hospital of Sri Lanka (main tertiary referral centre for nordvest/vest) Elektronisk patient DB over fødsler fra 2015 – 2016, randomly selected 253 kvinder med anæmi (hb<11) i graviditeten indkaldt til studiet. 8 ekskluderet (gravide igen). Øvrige eksklusionskriterier: <6month postpart, kronisk sygd, akut infektion, inflam conditions. Blodprøve ved inklusion til quantification of hb sub-types (elektroforese) and variants and DNA extraction for alpha-globin genotyping med PCR	N/A	Spørgeskema undersøgelse + hændelser OUTCOME (DB + confirm interview): LBW, PTD VARIABLES: SES, fam disp, medical history, current health Anemia WRA: <12 Microcytose: MCV<80 Univaritae: chi test og students t-test. Univariate logistic regression for perinatal outcome Controls I thal analyser – kvinder uden anæmi (og uden thal, så anæmi uden thal ekskluderet??):	Af de 117: 28(24.8%) iron deficient, 40(35.4%) low-normal serum ferritin not iron deficiency, 18(15.3%) beta-haemoglobinopathy trait and 20 (17.0%) alpha-thalassaemia trait. 3 har begge. Af de 22 non-anaemic microcytosis: 14(66.0%) alpha-thalassaemia trait. 1 har både alpha- and beta-thalassaemia trait coexist. TOTAL: 34 alfa trait, 18 beta trait. (4 begge) MCV, hb og MCH er stat sign. lavere for beta og alfa ifht kontrol alfa>alfa+beta<beta. Beta: PTD: 0 (0%) vs 6 (5.9%), p=1.0 BW: 3210 SD 639 vs 3042 SD 479, p=0.27 LBW: 1 (8.3%) vs 10 (9.8%), p=1.0 Alfa: PTD: 7 (25%) vs 6 (5.9%), p<0.01 BW: 2795 SD 503 vs 3042 SD 479, p<0.05 LBW: 7 (25%) vs 10 (9.8%), p=0.054 Begge: PTD: 0 (0%) vs 6 (5.9%), p=1.0 BW: 3183 SD 350 vs 3042 SD 479, p=0.62 LBW: 0 (0%) vs 10 (9.8%), p=1.0 KONKLUSION: LAVERE BW, OG HØJERE FOREKOMST AF PTD OG LBW VED ALFA-THAL MINOR, MEN IKKE VED BETA THAL.	Level 3 (Oxford 2011) Level 2b (Oxford 2009)	Level 4 (Oxford 2011) <i>Nedjustering til Level 4 – kun univariate</i> Level 4 (Oxford 2009) <i>Nedjustering til Level 4 – kun univariate</i> <i>Level 3 ikke muligt i Oxford 2009 ved prognostic studies</i>	PICO 1+2 Udvalgt baseret på anæmi i graviditeten, og så undersøgt nu om fortsat anæmiske. Fuld blood count on all, men kun aktuelt anæmiske eller mikrocytære undersøges for Hb sub-types alpha-Globin genotype. <i>Risiko for nogle i "kontrol gruppen overses som har trait uden lav MCV og uden anæmi" der er 6 med normal MCV med alfa-trait. Dette noterer forfatterne også som en svaghed.</i> Kun univariate analyser på perinatale outcome.
LAO ET AL, 2001, HONG KONG <i>Lao, L F Ho.</i> <i>Diabetologia.</i> 2001 Aug;44(8):966-71. doi: 10.1007/s001250100594. PMID:	Retrospektiv kohort med balance mellem alfa thal og non-thal.	163 alpha vs 163 controls	The university of Hong Kong and Tsan Yuk Regional hospital, 5000 fødsler årligt, >95% etnisk kinesisk. 1994-1996: 14,450 fødsler. DB på 3,320 kvinder født + OGTT	N/A	Data fra DB: Alfa thal + control identificeret. OUTCOME: GDM, C/S, PE, antepart hem, PTD, LGA (>90 th perc)	Alfa-thal vs non-thal Uni: Hb 3 rd trim: 10.7 SD 1.0 vs 11.7 SD 0.9, p<0.0001 OGTT/IGT: 62.0 % vs 14.7 %, p < 0.0001 PE: 5.5% vs 4.3%, NS C/S: 16.% vs 17.8%, NS Antepart hem 12.3%vs 5.5%, p=0.031	Level 3 (Oxford 2011) Level 2b (Oxford 2009)	Level 3 (Oxford 2011) <i>Men Nedjustering til Level 4 for hb og antepart hem – kun univariate</i> Level 2b (Oxford 2009) <i>Nedjustering til Level 4 for hb og antepart hem – kun univariate</i>	PICO 1+2 Også relevant for: PICO: maternal sygd PICO: hb PICO: placenta sygd <i>Univariate analyser viser at der ikke er sign.</i>

<p>11484072 DOI: 10.1007/s001250100594. Alpha-Thalassaemia trait and gestational diabetes mellitus in Hong Kong</p>			<p>163 med alfa-thal udvalgt. Kontroller: næste kvinde Matched med alder, ethnicitet, og paritet</p> <p>Routine Hb + MCV ved 1. Anv. Hb<10 →ferritin MCV<80 → hb elektroforese + blood smear Hb-H inclusion bodies.</p>		<p>Variables: Mat demogr,</p> <p>Iron fra uge 20, folic ved thal uanset hb status. Jern hos thal pt kun hvis jernmangel. Hb + random BS i uge 28-30. blod transfusion ved hb<8 + symptomer. OGTT ved alder >35, prægravid>75kg, fam disp, tidl obst. Risiko, glycosuria, polyhydr, fetal growth ↑ .</p> <p>Students t.test, chi, fisher, OR</p>	<p>PTD 3.75 vs 3.1%, NS PROM 16.0 vs 14.7%, NS Macrosomia 4.3% vs 3.1%, NS LGA 13.6 vs 11.7%, NS Apgar 1min <7: 4.5% vs 8%, NS Meconium asp: 0.6% vs 0.6%, NS Clinical sepsis: 4.3% vs 4.9%, NS Neurologic compl: 0.6% vs 0.6%, NS Metabol compl: 2.0% vs 2.0%, NS Birth trauma: 1.3% vs 1.3%, NS BW: 3190 SD 497 vs 3198 SD 422, NS GA del: 38.9 SD 1.5 vs 39.0 SD 1.6 weeks, NS</p> <p><i>GDM positive – alfa vs non-alfa: sign diff in age (↓), Hb (↑), newborn BMI (↓). No diff in other maternal/newborn outcome.</i></p> <p>On multiple logistic regression analysis, alpha-thal trait associeret til GDM (OR 11.74, 95 % CI 6.37-21.63), justeret for maternal age, prægrav BMI, tidli GDM, <i>Der er en spekulativ forklaring i artiklen på hvorfor alfa-thal er associeret til GDM.</i></p> <p>KONKLUSION: ALFA TRAIT ASSOCIERET TIL GDM I MUTIVARIATE ANALYSER, OG SIGNIFIKANT LAVERE HB I UNIVARIATE. INGEN SAMMENHÆNG MED PE, BW, GA, LGA, PROM, APGAR, ANDRE NEONATAL OUTCOME.</p>		<p>Level 3 ikke muligt i Oxford 2009 ved prognostic studies</p>	<p>sammenhæng fra set GDM. Og denne testes i multivariate. Men måske en selections bias i at de kun inkluderede gravide hvor OGTT var gjort pga risiko.</p>
<p>WANG ET AL, 1999, TAIWAN</p> <p>Wang PD, Lin RS. Public Health. 1999 Jan;113(1):27-33. PMID: 10823745 Perinatal mortality in Taiwan.</p>	<p>Retrospektivt community-based randomized case-control study.</p>	<p>310 SB vs 688 non-SB</p>	<p>12 community health centers in Taipei med baseline data fra 17,000 kvinder med family planning fra 1991-1992. Efterfølgende gennemgang af deres birth history gn 5 år.</p> <p>Identificerer - 378 Cases: SB (GA>22) & NeoD (1 week life). 310 consent.</p> <p>Controls: 2 stk per case, age matched (+/- 1y), drawn from registrar's offices of the community where the cases lived</p> <p>Eksklusion: missing data on any reprod.</p>	<p>N/A</p>	<p>Spørgeskema udfyldt af deltagere og tjekket af PH sygepl.</p> <p>VARIABLER: SES, demograf, cultural + behavioral (prenatal care payment, family structure, maternal attitude to pregnancy), reprod history, perinatal care. Education. Rygning, alcohol, illegal stoffer,</p> <p><i>Ekskluderede variables secondary to the outcome of perinatal death (BW, GWG, preg, compl). ??</i></p> <p>Conditional logistic regression analyses.</p>	<p>Sammenligner risikofaktorer for SB/NeoD</p> <p>Uni: SB – OR 2.4 (1.1-5.1) (12/225 vs 16/685), Neo _ OR 1.2 (0.3-5.2) (2/74 vs 16/685)</p> <p>Mutivar: Øget risiko for early neonatal death (båret af SB (ikke NeoD)) ved Thalassaemia trait (OR 3.3, 95% CI 1.0-15.3) SB alene (OR 1.5 95% CI 1.0-15.3) NeoD alene: (OR 1.1, 95% CI 0.3-20.8) (conditional log. Regres). Justeret for maternal alder, parity, birth interval, uddannelse og illegal drugs, BMI, maternal attitude til graviditet,</p> <p>Øget risiko for SB noteret til OR 3.3. i teksten, men i tabel er OR mindre.</p> <p>KONKLUSION: THAL TRAIT ASSOCIERET TIL ØGET FOREKOMST AF EARLY FETAL DEATH SOM ER BÅRET AF SB OG IKKE NEO-DEATH.</p>	<p>Level 4 (Oxford 2011)</p> <p>Level 3b (Oxford 2009)</p>	<p>Level 4 (Oxford 2011)</p> <p>Level 3b (Oxford 2009) <i>Nedjusteres ikke på trods af kommentarer til højre, da studiet overordnet er en god kvalitet.</i></p>	<p>PICO 2</p> <p><i>Lidt uklart hvilken data stammer fra graviditeten hvor barnet døde, eller en evt senere eller aktuel graviditet (ifht ønsket/ikke-ønsket graviditet). Og controls er nogle der aldrig har oplevet en perinatal død?</i></p> <p><i>Ikke defineret hvordan diagnosen blev sikret. Elektroforese?</i></p>

			Outcome. (blandt 17044: 543 SB + 186 neoD)		Justering for age<19, birth interval <2y, maternal attitude toward unwanted pregnancy, high body mass index. Increased education level was protective				
LAO ET AL, 1996, HONGKONG <i>Lao TT, Pun TC. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1996 Sep;68(1-2):53-8. doi: 10.1016/0301-2115(96)02479-7. PMID: 8886682 Anaemia in pregnancy--is the current definition meaningful?</i>	Retrospective Cohort Study.	817 anemia (hb<10g/dl) vs 10125 non-anemia Blandt 817 anæmi: 448 (54.8%) alfa el beta thal. trait, 21 (2.6%) ID + thal, 348 (42.6%) ID	Obstetric Units of Tsan Yuk and Queen Mary Hospitals (Reginal tertiary hosp) Singleton preg. (multifetal excl) Hb + MCV ved første svangre besøg. Lav MCV gøres Hb elektroferese. Hb igen ved 3. trim eller anæmi sympt. Alle anæmi jernstatus og grund til anæmi kodet i DB. Obstetric DB 1990-1992. Anæmi vs non-anæmi. ID vs thal.		Data extract fra computer DB. Obstetrisk data extraheret. Major maternal complications and the pregnancy outcome – ikke nærmere defineret. chi-square test and Student's t-test. KUN UNIVARIATE.	Anæmi vs ikke Anæmi – ingen sign forskel, fraset flere multipara. Thal vs ID anæmi: MATERNAL: NS for DM, veneral, RTI, PIH, Chro HT, plac previa, hemora, prolapsed cord, PPH. Sign Gest DM/IGT 9.4 vs 4.6, p<0.025 NEWBORN: NS for all PTD 6 vs 6 % BW 3159 SD 482 vs 3227 SD 482 LBW 7.5 vs 4.0 Very LBW 7.5 vs 4.0 SGA 8.0 vs 5.0 SB 0.4 vs 0 NeoMort 0.6 vs 0.3 Apgar <4 1min 1.9 vs 1.4 Apgar <4 5 min 1.1 vs 0.3 Congenital malf 5.0 vs 3.0 KONKLUSION: UNIVARIATE ANALYSE HØJERE GDM VED THAL VS ID. INGEN SIGN FORSKEL I ØVRIGT MELLEM ANÆMI VS NON-ANÆMI ELLER THAL VS ID.	Level 3 (Oxford 2011) Level 2b (Oxford 2009)	Level 4 (Oxford 2011) Level 4 (Oxford 2009) <i>Level 3 ikke muligt i Oxford 2009 ved prognostic studies</i> <i>Nedjust da kun univariate og non-anæmi ikke undersøgt for thal. Og thal kun sammenlignet med ID anæmi.</i>	PICO 1+2 OGSÅ RELEVANT FOR: PICO – maternal sygd PICO – placenta sygd Kun univariat. Ingen definitioner på outcome. Ingen specificering af hvilke outcome/complicationer der ekstraheres og sammenlignes. Checker ikke om der er Thal blandt de ikke anæmiske eller dem med normal MCV. Thal ikke sammenlignet med non-anæmi kvinder.
LI ET AL, 2021, CHINA <i>Li J, Yan J, Huang Y, Wei J, Xie B, Zhu M, Jiang W. Sci Rep. 2021 Aug 27;11(1):17305. doi: 10.1038/s41598-021-95998-1. PMID: 34453083 Free PMC article. Pregnancy outcomes in women affected by fetal alpha-thalassemia: a case control study.</i>	Retrospektiv cohort studie.	1365 thal (gravid + partner samme type) Vs 437,382 negativ e Fetal fordel: 1365: 446 norm 708 trait 211 hbh	Guangxi province – alle fødsler efter GA 20 i hovedstaden Nanning. May 2016 til May 2020 Singleton preg med alfa trait Cases: alfa trait hos kvinde + partner Controls: no thal. Hos begge Blandt cases opdelt i fetal normal Hb, alfa trait, alfa minor, alfa HbH. Exclus: anden thal, non-thal men partner har thal, missing data		Database extract fra Guangxi Woman and Child Health Service Infor. System (provincial DB administreret af Guangxi health commission – datacheck på hospital, commune og provins niveau) Sammenholdt trait vs non-trait, samt fetale undergrupper indenfor trait. OUTCOME: Antenatal anæmi (hb<10g/dl) C/S, PPH, PTD<34uger el <37uger, SGA (<10th perc), LBW, macroso >4kg, apgar 1 + 5min <7,	Sammenligning 3 grp (fetal normal vs fetal trait vs fetal HbH), + (4 grp p-værdi): chi/fisher, % C/s: 29.2 vs 30.7 vs 29.4 vs 29.9, p=0.89 (0.91) PTD 34u: 1.2 vs 1.8 vs 0.9 vs 1.9, p=0.28 (0.40) PTD 37u: 5.8 vs 5.6 vs 6.8 vs 8.1, p=0.48 (0.33) SGA 2.1 vs 1.6 vs 2.1 vs 2.8, p=0.55 (0.76) Macroso: 3.0 vs 2.9 vs 3.8 vs 2.8, p=0.64 (0.62) Perinat death: 0.4 vs 0.3 vs 0.1 vs 1.0, p=0.15 (0.36) LBW 5.2 vs 5. vs 5.7 vs 9.0, p=0.13 (0.09) (uni) Fetal HbH vs non-thal mothers, p=0.012 (uni) PPH 3.3 vs 5.4 vs 4.2 vs 4.3, p=0.64 (0.026) (uni) AJOR (non-thal ref): Fetal norm: 1.66 (1.1-2.5), p=0.016 Fetal trait: 1.32 (0.91-1.90), p=0.14 Fetal HbH: 1.29 (0.66-2.52), p=0.45	Level 3 (Oxford 2011) Level 2b (Oxford 2009)	Level 3 (Oxford 2011) <i>Men Nedjustering til Level 4 for Fetal HbH vs LBW da kun univar</i> Level 2b (Oxford 2009) <i>Men Nedjustering til Level 4 for Fetal HbH vs LBW da kun univar Level 3 ikke muligt i Oxford 2009 ved prognostic studies</i>	PICO 1 +2: OGSÅ RELEVANT FOR: PICO: maternal sygd. Velbeskrevet hvordan diagnose bekræftes. Justerede analyser med god beskrivelse af confounding factors og kontrolgrupper. For LBW dog kun unadjusted (chi)

		<p>på sociodemor on fetal present</p> <p>Gravid + partner: MCV, MCH, hb elektroforese MCV<82, MCH<27, HbA2>3.5 eller HbF<2.5, abnorm hb bands – PCR for yderligere diagnose. Fetal diagnostik ved gravid + partner thal.</p>	<p>perinatal død (>20w til <7d pp)</p> <p>VARIABLES: Age, antal anv, GA 1 svangrebsøge, graviditet, paritet, ethnic, bopæl.</p> <p>Analysér på: <u>4 grp</u> (control., 3 thal undergrupper) chi eller fisher</p> <p><u>3 grp</u> (kun fetal thal undergruppe) chi eller fisher</p> <p><u>2 grp</u> (thal undergruppe (trait eller HbH vs fetal norm hb))</p> <p>Binær logist regression <u>Apgar outcome</u> binær logist multivariate samt ROC</p>	<p>Apgar<7, 1m 0.9 vs 1.6 vs 1.3 vs 4.7, p=0.004 (<0.001) (uni) AjOR (non-thal ref): Fetal norm: 1.70 (0.81-3.61), p=0.163 Fetal trait: 1.36 (0.70-2.62), p=0.36 Fetal HbH: 4.83 (2.55-9.16), p<0.001</p> <p>Apgar<7 5m: 0.4 vs 0.7 vs 0.1 vs 2.8, p=0.001 (0.001) (uni) AjOR (non-thal ref): Fetal norm: 1.59 (0.51-4.96), p=0.43 Fetal trait: 0.33 (0.05-2.32), p=0.26 Fetal HbH: 6.24 (2.75-14.2), p<0.001</p> <p>Analysér hvor ref er thal minor kvinder med normal føtal genotype: PPH, apgar<7 1 og 5min – HbH sign øget OR for lav apgar justeret for confounding factors: HbH adj OR afgang 1min: 2.79 (1.03-7.59), p=0.044 HbH adj OR afgang 5min: 4.56 (1.07-19.04), p=0.04 Trait adj apgar 1 min 0.79 (0.29-2.17), p=0.65 Trait adj apgar 5 min 0.20 (0.02-1.95), p=0.26</p> <p>Adj analysér inkluderer grav, alder, paritet, ethnic grp, ga at 1. svnagre, antal anv, bopæl, fetal sex.</p> <p>KONKLUSION: ØGET ADJUSTED ODDS FOR LAV APGAR OG PPH VED THAL GRUPPEN – DENNE SPECIFIK FOR FETAL NORM HB (PPH), OG FETAL HBH SYGD (APGAR) IFHT ENTEN ØVRIGE FETAL GRP INDEN FOR MATERNAL TRAIT ELLER VS MATERNAL NON-TRAIT. DERUDOVER ØGET FOREKOMST AF LBW I FETAL HBH VS NON-THAL MOTHERS MEN KUN UNIVARIATE. SÅLEDES IKKE OVERORDNET RISIKO FOR LAV APGAR VED TRAIT MEDMINDRE FOSTER HAR HBH</p>			
--	--	--	--	---	--	--	--

Forfatter, årstal, land	Design	N	Population	Intervention (type/dosis/varighed)	Outcome (hvilke, hvordan måles de)	Resultater (tal, p-værdi, RR, CI)	Evidensniveau	Endelige evidensgradering (op/nedgradering)	Bemærkninger
Charoenboon, 2015, Thailand	Retrospektive cohort	597 and 1194 controls	Prospective database January 2003- december 2013 from Chiang Mai hospital Inclusion of singleton pregnant women with low risk pregnancies and carrier of beta-thal trait paired with normal controls. Preexisting medical conditions (diabetes, hypertension etc) excluded. Beta-thal trait status diagnosed with hgb typing or DNA analysis.	N/A	Preterm delivery<37 weeks Low birth weight<2500g SGA <10 th percentile Stillbirth Spontaneous abortion Preeclampsia: new onset hypertension >140/90 on two occasions with proteinuria>300 mg/24 hr Antepartum/postpartum hemorrhage Low APGAR <7 UTI GDM	No significant difference in any outcome except low birth weight and spontaneous abortion. Low birth weight RR 11,25 (95% CI 1,004-1,565, p=0,047 Preterm birth p=0,539 SGA p=0,099 GDM p=0,733 Preeclampsia p=0,65 Stillbirth p=0,932 Apgar-1 p=0,8 Apgar-5 p=0,9 Antepartum hemorrhage p=0,6 Postpartum hemorrhage p=0,5	2b	2b	Stort studie med homogen kohorte. Inkluderer kvinder med diagnosticeret beta thal bærertilstand og ekskluderer andre hemoglobinopater. Beta-thal trait kvinder havde significant lavere hemoglobin i starten af graviditeten. Ekskluderer essentiel hyperten og andre præeksisterende syge. Kun Chi test og bestemmelse af RR, ikke korrigeret for confounders.
LAO ET AL, 2001, HONG KONG	Retrospektivt med balance m alfa thal og thal.	163 α vs 163 controls	The university of Hong Kong and Tsan Yuk Regional hospital, 5000 fødsler årligt, >95% etnisk kinesisk. 1994-1996:14,450 fødsler. DB på 3,320 kvinder født + OGTT 163 med alfa-thal udvalgt. Kontroller: næste kvinde Matched med alder, ethnicitet, og paritet Routine Hb + MCV ved 1. Anv. Hb<10 →ferritin MCV<80 → hb elektroforese + blood smear Hb-H inclusion bodies.	N/A	Data fra DB: Alfa thal + control identificeret. OUTCOME: GDM, C/S, PE, antepart hem, PTD, LGA (>90 th perc) Variables: Mat demogr, Iron fra uge 20, folic ved thal uanset hb status. Jern hos thal pt kun hvis jernmangel. Hb + random BS i uge 28-30. blod transfusion ved hb<8 + symptomer. OGTT ved alder >35, prægravid>75kg, fam disp, tidl obst. Risiko, glycosuria, polyhydr, fetal growth↑ .	Alfa-thal vs non-thal Uni: Hb 3rd trim: 10.7 SD 1.0 vs 11.7 SD 0.9, p<0.0001 OGTT/IGT: 62.0 % vs 14.7 %, p < 0.0001 PE: 5.5% vs 4.3%, NS C/S: 16.% vs 17.8%, NS Antepart hem 12.3%vs 5.5%, p=0.031 PTD 3.75 vs 3.1%, NS PROM 16.0 vs 14.7%, NS Macrosomia 4.3% vs 3.1%, NS LGA 13.6 vs 11.7%, NS Apgar 1min <7: 4.5% vs 8%, NS Meconium asp: 0.6% vs 0.6%, NS Clinical sepsis: 4.3% vs 4.9%, NS Neurologic compl: 0.6% vs 0.6%, NS Metabol compl: 2.0% vs 2.0%, NS Birth trauma: 1.3% vs 1.3%, NS BW: 3190 SD 497 vs 3198 SD 422, NS GA del: 38.9 SD 1.5 vs 39.0 SD 1.6 weeks, NS	Level 2b (Oxford 2009)	Level 2b (Oxford 2009)	<i>Univariate analyser viser at der ikke er sign. sammenhæng fra set GDM. Og denne testes i multivariate. Men måske en selections bias i at de kun inkluderede gravide hvor OGTT var gjort pga risiko.</i>

					Students t.test, chi, fisher, OR	<p><i>GDM positive – alfa vs non-alfa: sign diff in age (↓), Hb (↑), newborn BMI (↓). No diff in other maternal/newborn outcome.</i></p> <p>On multiple logistic regression analysis, alpha-thal trait associeret til GDM (OR 11.74, 95 % CI 6.37-21.63), justeret for maternal age, prægrav BMI, tidli GDM, <i>Der er en spekulativ forklaring i artiklen på hvorfor alfa-thal er associeret til GDM.</i></p> <p>KONKLUSION: ALFA TRAIT ASSOCIERET TIL GDM I MUTIVARIATE ANALYSER, OG SIGNIFIKANT LAVERE HB I UNIVARIATE. INGEN SAMMENHÆNG MED PE, BW, GA, LGA, PROM, APGAR, ANDRE NEONATAL OUTCOME.</p>			
Jans, 2010	Systematic	46 studies were assessed	A systematic search until August 2008 in the Cochrane Library, Medline, EMBASE and CINAHL databases.	N/A	<p>Urinary tract infection (UTI)</p> <p>Anaemia,</p> <p>(Pre-)eclampsia</p> <p>GDM</p> <p>Premature labour</p> <p>Low birth weight</p> <p>Intrauterine growth retardation</p> <p>Miscarriage,</p> <p>Neonatal death,</p> <p>Low Apgar score</p> <p>Neural tube defects.</p>	<p>SCT: No studies examining the risk of low birth weight in SCT found a significant effect.</p> <p>No studies found an effect on the risk of IUGR in hemoglobinopathy carriers.</p> <p>No studies found a significant effect on the risk of PIH. Only one of four studies found a significant effect on the risk of PE in SCT. Results are inconclusive due to methodological problems.</p> <p>Fetal/neonatal death: 3 studies found opposite effect but were not significant. Two studies found a protective effect of SCT on stillbirth.</p> <p>APGAR: one study found a decrease in low apgar and one found an insignificant increased risc in SCT/HbAS.</p> <p>Anemia: 3 studies of which one found a significant higher rate of anemia in HbAS and one found an increased risk of combined iron and folate deficiency anemia in HbAS and beta-thal trait. No studies investigated the effect of folic acid supplementation in pregnancy.</p> <p>A protective effect of sickle cell trait was found for premature birth, low Apgar</p>	2a	2b	<p>Systematisk review. Ser bade på outcomes ved SCT og thalassæmi bærer tilstand.</p> <p>Mange studier giver ikke klare definitioner af deres outcomes.</p> <p>Forskel i screeningsmetoder for hemoglobinopati, hvor flere har risiko for at overse cases.</p> <p>Ingen studier korrigerer for BMI</p>

						score and peri- natal mortality rate. No significant effect was found for low birth weight, growth retardation, UTI or high blood pressure. The risk of anaemia and bacteriuria was increased. In conclusion, the risks amongst pregnant HbP carriers are low.			
Heiner 2004, Israel /	Retrospective cohort	261 with beta-thal minor. 158934 with no thalassaemia.	Deliveries 1988-2002 at Soroka university medical center was included in a prospective database Beta-thal minor diagnosed with genetic screening for those with anemia or a family history of thalassaemia. No systematic screening.	N/A	IUGR (not defined) Oligohydramnios Podyhydramnios Hypertensive disorder (not defined) Placental abruption Placenta previa Apgar score <7 Perinatal mortality Postpartum hemorrhage maternal packed-cell transfusions	Higher rates of IUGR among beta-thal minor women, 5,7% vs 2,0%, OR 3,0 (95% CI 1,8-5,1) p<0,001. In multivariate analysis IUGR was associated with beta-thal minor: OR 2,4 (95%CI 1,4-4,2) p=0,002. No significant association between hgb levels and IUGR. Higher rates of packed-cell transfusions, 5,7% vs 1,6%, OR 3,7 (95% CI 2,2-6,3) p<0,001. No significantly difference in apgar score, perinatal mortality, hemorrhage and other outcomes. Higher rate of oligohydramnios. Significantly higher rates of IUGR and transfusions in beta-thal minor.	2b	4	Chi test og multivariate logistic regression analyse. Multivariat logistisk regression. Mangler klar definition af risikofaktorer og outcomes, ex hypertensive sygdomme og IUGR. Korrektion for alder, etnicitet, GA, fødselsvægt og anæmi. Ingen data om BMI eller tobak. Ingen generel rutine screening for hemoglobinopater. Cases kan overses og kontrolgruppe kan have andre hemoglobinopater da de ikke ekskluderes. Forfatter angiver mangelfuld svangrekontrol af etniske minoriteter
Trairilip et al., 2017, Thailand	Retrospective cohort study	590 women with alpha-thal-1 trait compared to 5925 normal mothers .	Obstetric database fra Chiang Mai Hospital from January 2002- october 2014. Singleton pregnancies with alpha-thal-1 carrier mothers without anemia was included and compared to controls (n 5950) . Thalassaemia screening with MCV and if positive PCR analysis.	N/A	Fetal growth restriction (<10%) Low birth weight (<2500g) PE/PiH (BT>140/90 with proteinuria >300) Preterm birth (<37 weeks) Miscarriage Stillbirth Apgar scores	PiH/PE: RR 0,88 (95% CI 0,63-1,24) Low birth weight: RR 1,35 (95% CI 1,12-1,63) GA at delivery 37,8 vs 38,1, p=0,001 Birth weight 2876g vs 2948 p=0,002 Ingen øget risiko for PE eller lav fødselsvægt <2500g ved alpha thal-1 trait sammenlignet med raske mødre. Dog signifikant lavere fødselsvægt og tidligere fødsel.	2b	2b	Ingen information om BMI, rygning eller essentiel hypertension. Stort studie. Blander definition med PiH med PE. Kun univariat analyse.

Amoee, 2010, Iran	Retrospective cohort with control	510 with beta thal minor vs 512 controls	All singleton pregnancies 2006-2008 at two hospitals in Shiraz and divided by presence of beta-thal minor. Those with beta thal minor were matched with controls, matched for age, GA and number of pregnancies. Thalassemia trait was diagnosed by standard electrophoresis	N/A	Hypertensive disorders (not defined) GDM Preterm labour (< 37GA) IUGR (weight<10% by serial ultrasound in 3 rd trimester) APGAR	Prevalance: PE: 4,8% vs 6,8%, P=0,116 IUGR: 3,1% vs 1,5%, P=0,07 Preterm labour: 6% vs 4% P=0,1 Stillbirth: 1,4% vs 1,0%, P=0,38 <u>Transfusion: 4,4% vs 1,4% P=0,002</u> APGAR-1<7: 37% vs 42% P=0,65 APGAR-5 <7: 1,4% vs 0,7%. P=0,25 Retrospektivt case-kontrol studie i Iran af gravide med beta-thalassæmia minor (bærer) sammenlignet med raske kontroller. 2006-2008. Der var ingen øget forekomst af IUGR eller præeklamsi. Bærere havde øget risiko for transfusioner. De havde signifikant lavere hgb ved baseline.	2b	4	Ingen definition af PE/hypertension. Blander de to begreber i teksten, så uklart hvad der er undersøgt for. Mangler info om BMI og rygning og evt essentiel hypertension.
Hanprasertpong et al., 2013, Thailand	Retrospective case-controlled	739 thalassaemia trait vs 799 controls	Singleton gravide with antenatal care and delivery at Songklanagarind Hospital and presence of beta-trait, E trait or alpha-1-trait diagnosed during or before pregnancy. Included from the hospitals thalassaemia database	N/A	Preterm birth Fetal intrauterine growth restriction (IUGR (weight <10% of normal growth curve Macrosomia Stillbirth (in utero death after 24 weeks) APGAR Intrapartum complications Obstetric complication, ex preeclampsia (not defined) and thromboembolism.	Preeclampsia 4,5% vs 2,5%, RR 1,73 (1,01-3,0) IUGR 1,8% vs 1,6 %. RR 1,05 (0,49-2,26) Fetal weight <2500g, 6% vs 7,4%, RR 0,77 (0,53-1,12) Stillbirth 0,5% vs 0,3% RR 2,14 (0,39-11,67) Increased risk of PE in those with thalassaemia trait, but some effect may be explained by higher BMI and nulliparous status.	2b	4	Univariat analyse, ingen justering trods positivt fund. Information om materielle risikofaktorer som alder, BMI og rygning men ikke om essentiel hypertension. Studiegruppen signifikant større andel førstegangsfødende og signifikant højere BMI der kan påvirke resultaterne og muligt forklare højere andel med PE. Signifikant lavere hæmoglobin hos studiegruppen. Blander beta og alpha thal og HBE Laver ikke subgruppe analyse
Falcone, 2022, Østrig	Retrospective case-control	115 cases and 115 controls	Pregnant women with known beta-thal minor who delivered January 2008-december 2020, matched with healthy singleton controls, matched for age, BMI and parity. Thalassemia defined as microcytic hypochromic anemia confirmed by	N/A	GDM Preterm labour <37 weeks SGA <2500g or <10 th percentile Postpartum hemorrhage Preeclampsia Anemia, hgb<12 g/dl Neonatal short complications: NICU,	GDM p=0,92. Preterm labour: p=0,3 SGA: p=0,55 Postpartum hemorrhage: p=0,98 Preeclampsia: p=0,66 Anemia, hgb<12 g/dl Apgar p=0,92 Beta-thal minor women had significantly lower hemoglobin and hematocrit in all trimesters. More likely to receive iron therapy.	2b	4	Chi-squared test. Ikke lavet multivariat analyse for mulige confounders. Grupperne blev matchet efter alder, paritet og BMI men ikke andre mulige confounders.

			hemoglobin electrophoresis.		umbilical pH<7,15, RDS, jaundice	Significantly higher rate of complications but no difference in subgroup analysis of complications.			Generelt lav forekomst af komplikationer.
THALASSÆMI INTERMEDIA									
<p>AKE-SITTIPAIARN ET AL, 2022, THAILAND</p> <p><i>Ake-Sittipaisarn S, Sirichotiyakul S, Srisupundit K, Luewan S, Trairisilp K, Tongsong T.Br J Haematol. 2022 Oct;199(1):122-129. doi: 10.1111/bjh.18338. Epub 2022 Jun 30.PMID: 35771858 Outcomes of pregnancies complicated by haemoglobin H-constant spring and deletional haemoglobin H disease: A retrospective cohort study.</i></p>	<p>Retrospektivt kohort studie</p> <p>Control-case ratio 10:1</p>	<p>55 HbH-CS disease, 231 HbH-del disease vs 2860 controls</p>	<p>Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital Thailand</p> <p>Fødsler 1992-2021 (total 58,150 fødsler)</p> <p><u>Cases:</u> HbH-CS eller HbH-del disease. Singleton preg, reliable GA (klinisk eller USS) med HbH-CS eller HbH-del (HPLC (del) eller molecular genetic diagnosis (CS).</p> <p><u>Controls:</u> randomly computerized udvalgte fra 1992-2021 blandt low-risk. Inklusion kriterier i øvrigt som cases.</p> <p><u>Exclusion:</u> Ingen prægravid DM, hear disease, renal failure eller anden alvorlig sygd. Multifetal pregn, structural or chromosomal abnorm, incomplete data.</p>		<p>database of the Maternal-Foetal Medicine (MFM) Unit, Department of Obstetrics and Gynaecology, Database opbygget med documentation for alle med HbH sygd efter fødsel. Dette gjort "prospectivt" siden 1992. Gennemgang af medical records for cases og controls.</p> <p><u>OUTCOME:</u> Blood transf, GA at birth, mode of delivery, neonatal outcome antepar hem, C/S, PE, PPH, Perinatal mort PTD, LBW, IUGR=SGA<10perc Miscarriage,</p> <p><u>VARIABLES:</u> Age, parity, occupt, educ, splenectomy, haemoglobin electrophoresis/molecular DNA analysis, Hb level at each visit, the number of blood transfusion, anaemic symptom</p> <p>HbH disease standard care: Blood transf så hb>7g/dl, HIV + hep B test, EKKO if indicate, ul for foster vltg, CTG?, hb control hver 2-3 uge,</p> <p>Chi og students t/mann withney Multivariate logistisk regressions anal for PTD,</p>	<p>HbH CS vs HbH-del vs control:</p> <p><u>Basline charact (univariate)</u> HB 1. Svgr: 7.4±2 vs 8.3±2.4 vs 12.2±1.8, p<0.001 Deli: 7.3±1.9 vs 7.9±2.0 vs 12.2±1.9, p<0.001 Sign forskel på BMI, prægravid vægt, (3grp) antal transfusion (HbH-CS vs HbH-del). Behov steg fra 12-15% prægravid til 40-50% under graviditeten. Ingen forskel på alder, antal anv, parity, residence, educ (3grp) eller splenektomi (HbH-CS vs HbH-del)</p> <p><u>Secondary outcome (univariate)</u> GAdel: 35.8±3.7 vs 36.8±3.2 vs 37.2±4.6,p=0.021 BW 2453±557 vs 2646±641 vs 2836±779, p<0.001 Peri mort: 1.8 vs 2.2 vs 0.1 %, p<0.001 Miscar 1.8 vs 0.9 vs 2.6%, p=0.71 Antepart hem: 3.6 vs 1.7 vs 2.1%, p=0.45 PE 7.3 vs 4.8 vs 5.0%, p=0.45 PPH: 2.6 vs 1.2 vs 1.2%, p=0.42 C/s: 14.5 vs 16.9 vs 20.2%, p=0.30 Low appgar: 5.5 vs 6.1 vs 6.5%, p=0.76</p> <p><u>Primary outcome (% og uni), multiav</u> PTD 29.1% vs 17.3% vs 9.6%, p<0.001, adjOR 4.4 (2.3-8.4) p<0.001 & 1.9 (1.3-3.0), p=0.001</p> <p>SGA 32.7% vs 24.2% vs 6.6%, p<0.001, adjOR 8.0 (4.3-15.0) p<0.001 & 4.9 (3.4-7.0), p<0.001</p> <p>LBW 47.3% vs 33.8% vs 17.7%, p<0.001, adjOR 5.5 (2.9-10.1) p<0.001 & 2.8 (2.1-3.9), p<0.001</p> <p>justeret for alder, nb anv, prægrav BMI, nulliparitet, residens, SES, hb 1. besøg.</p> <p>KONKLUSION: ØGET RISIKO FOR PTD, SGA OG LBW VED HBH-CS ELLER HBH-DEL. MEST ØGET FOR HBH-CS VED MULTIVARIATE ANALYSER.</p>	<p>Level 3 (Oxford 2011)</p> <p>Level 2b (Oxford 2009)</p>	<p>Level 3 (Oxford 2011) <i>Men Nedjustering til Level 4 for BW, perinatal mort og GA-del da kun univar</i></p> <p>Level 2b (Oxford 2009) <i>for BW, perinatal mort og GA-del da kun univar</i> <i>Level 3 ikke multigt I Oxford 2009 ved prognostic studies</i></p>	<p>PICO 1+2</p> <p>OGSÅ RELEVANT FOR PICO – matern sygd PICO – plac sygd Definition på outcomes.</p> <p>Baseline inkl hb kun univariate</p> <p>Univariate for mange outcome, kun multivariate for PTD, LBW, IUGR=SGA 10perc.</p> <p>Ikke data på foster-genotype – se Li et al 2021 (thal) hvor foster-genotype ligner at have en betydning.</p>

					LBW og IUGR (primary outcome)	INGEN FORSKEL I MATERNELLE OUTCOMES INKL PE. GA-del OG BW OGSÅ LAVERE VED UNIVARIATE ANALYSER. HB LAV VED BÅDE INKL OG DELIVERY OG FORMENTLIGT DREVET AF LAV HB (<8G/DL), PÅ TRODS/SAMT ØGET BEHOV FOR BLOD TRANSFUSION			
TONGSONG ET AL, 2009, <i>Tongsong T, Srisupundit K, Luewan S.Int J Gynaecol Obstet. 2009 Mar;104(3):206-8. doi: 10.1016/j.ijgo.2008.10.010. Epub 2008 Nov 22.PMID: 19027901 Outcomes of pregnancies affected by hemoglobin H disease.</i>	Retrospektiv kohort study Med case-control ratio på 1:2	120 HbH vs 240 controls	Maternal-Fetal Medicine unit of the Department of Obstetrics and Gynecology of Chiang Mai University 1993-2007 Cases: HbH ved PCR før eller under gravi. Controls: ingen hemoglobinopaty, født samme dag som matched cases. Recruited from general obst. DB. Øvrig inclusion: singleton, prenatal care+ fødsel at Maharaj Nakorn Chiang Mai hospital, data på preg outcome, ingen medical/surgical complications.	database of the Maternal-Foetal Medicine (MFM) Unit, Department of Obstetrics and Gynaecology, Database opbygget med dokumentation for alle med HbH sygd efter fødsel. Dette gjort "prospectivt" siden 1992. Gennemgang af medical records for cases og controls. HbH disease standard care: Blood transf så hb>7g/dl, HIV + hep B test, uvi, EKKO if indicate GA med UL eller klinisk. ul for foster vægt mid-preg eller klinisk mistanke om IUGR. hb control hver 2-3 uge. <u>OUTCOME:</u> PND (20w-7dpp), PTD<37w, LBW<2500g, IUGR . SGA<10th perc. APgar Maternelt: PE, PPH, mode of delivery <u>VARIABLES:</u> Age, parity, hb (1 svgr + del), blodtransfusio+antal, splenomegaly. t-test chi og RR.	HBH vs controls. NS for age, nb ANV, bopæl, parity. Educ <=prim: 35.8% vs 22.9%, p=0.009 Hb 1. Svgr: 8.19±2.2 vs 12.53±2.1, p<0.001 Behov for blodtransf fra 10% prænalt til 48% under grav. PE: 11 (9.2) vs 11 (4.6), RR 1.36 (0.89–2.07) Antep hem: 7 (5.8) vs 6 (2.5), RR 1.46 (0.81–2.6) PPH: 6 (5.0) vs 2 (0.8), RR 2.71 (0.81–9.00) C/S: 35 (29.2) vs 53 (22.1), RR 1.27 (0.93–1.74) GA: 37.2±2.8 vs 37.8±2.5, p=0.004 IUGR/SGA: 40 (33.3%) vs 18 (7.5), RR 2.37 (1.604–3.497) PTD: 29 (24.2) vs 37 (15.4), RR 1.42 (1.03-1.96) LBW: 54 (45.0) vs 53 (22.1), RR 1.94 (1.46–2.56) Apgar<7 5m: 7 (5.8) vs 11 (4.6), RR 1.18 (0.65–2.14) PND: 5 (4.2) vs 3 (1.3), RR 1.91 (1.1–3.34) Anomaly: 6 (5.0) vs 13 (5.4), RR 0.97 (0.71–1.33) Til slut står der at der ved multivariat analyse at det kun er type thal der påvirket fetal outcomes og ikke education – men dette er ikke angivet nærmere, så uklart hvad der er sign i multivariate analyser, og i hvilken grad, og hvad der justeres for udover educ. KONKLUSION: ØGET HYPPIGHED AF SGA, PTD, LBW, PND. LAVERE HB OG LAVERE UDDANNELSE. MEN KUN UNIVARIATE ANALYSER! VED MULTIVARIATE KUN TYPE THALAS PÅVIRKER FØTALE OUTCOME, MED DISSE RESULTATER IKKE ANGIVET.	Level 3 (Oxford 2011) Level 2b (Oxford 2009)	Level 4 (Oxford 2011) Level 4 (Oxford 2009) <i>Nedjustering til Level 4 da kun resultater for univariate er vist, og result/metode for multivar er uklar.</i> <i>Level 3 ikke muligt i Oxford 2009 ved prognostic studies</i>	PICO 1+2 OGSÅ RELEVANT FOR: PICO-maternal sygd PICO-plac sygd. Fremstår som denne gruppe også vil indgå i AKE-SITTIPASARN et al fra 2022, da beskrivelse af DB, data, og lokation er hel identisk. Men ikke differencieret for HbH-del og HbH-CS. <u>Kun univariate analyser, det angives at multivariate ikke ændrer konklusion men ingen resultater er vist.</u>	
TANTIWEERAWONG ET AL, 2005, THAILAND	Case-series.	111 HbH, ingen control	Antenatal clinic of Ramathibodi Hospital in Bangkok, Thailand	Ikke angivet om det er retrospektiv gennemgang af medical journals,, men dette må antages.	Data på de 111: Age 27.6±5.3 BMI 21.5±3.3 59 nuli/52 multipara.	Level 4 (Oxford 2011)	Level 4 (Oxford 2011) Level 4 (Oxford 2009)	PICO 1+2 OGSÅ RELEVANT FOR: PICO – matern sygd.	

<p><i>Tantiweerawong N, Jaovisidha A, Israngura Na Ayudhya N. Int J Gynaecol Obstet. 2005 Sep;90(3):236-7. doi: 10.1016/j.ijgo.2005.04.012. PMID: 16005876 No abstract available. Pregnancy outcome of hemoglobin H disease.</i></p>			<p>1997-2003, total ca. 40.000 gravide – heraf 16 HbH før og 111 HbH diagnose under gravi.</p> <p>Beskrivelse af de 16 + 95/111.</p>		<p>Hb<11g/dl hos 94/111. (alle 16 præ-HbH anæmiske) Hb baseline: 8.5 range 5.4 – 12.1 Hb 3rd trim: 8.5 range 4.8-12.3 Blood transfuse: 5 ud af de 16 præ-HbH-</p> <p>BW: 2920±496g, LBW<2500gr: 6/16 (37.5%) and 12/95 (12.6%) PTD: 0/16 og 4/95. 2 cases of fetal Hb Bart.</p> <p>KONKLUSION: RELATIVT HØJ FOREKOMST AF LBW BLANDT KVINDER KENDT MED HBH FØR GRAV – FORMENTLIGT OGSÅ DE MEST SYGE. INGEN KONTROLGRUPPE, OG BW PÅ KNAPT 3KG ER NOK CA SOM FORVENTET I OMRÅDET.</p>	<p>Level 4 (Oxford 2009)</p>		<p>Kun case gruppe. Ingen kontrol gruppe.</p>
<p>ORIGA ET AL, 2010, ITALIEN</p> <p><i>Origa R, Piga A, Quarta G, Forni GL, Longo F, Melpignano A, Galanello R. Haematologica. 2010 Mar;95(3):376-81. doi: 10.3324/haematol.2009.012393. Epub 2009 Nov 10. PMID: 19903676 Free PMC article. Pregnancy and beta-thalassemia: an Italian multicenter experience.</i></p>	<p>Case-series</p>	<p>11 cases intermedia – antager det er beta!!!</p>	<p>Italian thalassemia centers of Cagliari, Turin, Genoa and Brindisi.</p> <p>1997-2008.</p> <p>46 kvinder med 58 pregn (thal Major)</p> <p>+</p> <p>11 kvinder med 17 preg (Thal intermedia)</p>	<p>Data fra Webthal®, a large co-operative project among thalassemia centers based on internet-shared software for thalassemia.</p> <p>iron overload [serum ferritin, liver iron concentration med SQUID eller MRI, cardiac iron overload by MRI, EKG, ergospirometry , UL af lever for hepatocarcinoma. AB for rubella, CMV, toxo and syphilis. Thrombophili markører: factor V Leiden, prothrombin, MTHFR, antithrombin III, protein S + C. Hep C. Hormon status ifht fertilitet, UL, HSG. Transfusion baseret på Hb, Løbenden hjerte, levere, endokrin function., GWG, BT, monthly ferritin.</p>	<p>Kun resultater for 11 Intermedia noteret. Hvor det er uklart om det er major eller intermedia er det ikke noteret.</p> <p>Age 30.7±5.6 6/11 – prægravid blodtransfusion, 2/11 Hep C AB pos (RNA neg), 3/11 galdesten, 2/11 cholecystektomi, 8/11 splenektomi.</p> <p>Blod transfusion: 11/17 pregn (lav hb, almen el cardiel påvirkn, iugr) 1 induced abort efter alloimmune anæmi efter blod transf. 1 plac abruptio GA 35 – C/S 1 svær IUGR GA 31 – C/S 13/17 term delivery., og 7/13 vaginal BW 3075g ±490 blandt term babues Alle LMWH peripartum og alle splenek ASA i grav – ingen tromboemb.</p> <p>KONKLUSION: UMIDDELBART SIKKERTE MED GRAVIDITET VED INTERMEDIA MEN ØGET BEHOV FOR BLOD TRANSFUSION OG DERMED OBS ALLOIMMUNE ANÆMI. BW SOM FORVNTETT. INGEN TROMBE EVENTS VED LMWH.</p>	<p>Level 4 (Oxford 2011)</p> <p>Level 4 (Oxford 2009)</p>	<p>Level 4 (Oxford 2011)</p> <p>Level 4 (Oxford 2009)</p>	<p>PICO 1+2</p> <p>OGSÅ RELEVANT FOR: PICO – Trombose PICO – blod transfus.</p> <p>Men beskeden betydning for guideline da det kun er en mindre case-serie, som primært fokuserer på major ..</p>
<p>ROUMI ET AL, 2017, LEBANON & ITALIEN</p> <p><i>Roumi JE, Moukhadder HM, Graziadei G, Pennisi M, Cappellini MD,</i></p>	<p>Case-series</p>	<p>48 cases af Beta-thal Intermedia</p>	<p>two tertiary care centers, the Chronic Care Center in Beirut, Lebanon and the Hereditary Anemia Center in Milan,</p>	<p>Gennemgang af data. Det er ikke angivet om det retrospektivt eller ej, samt hvilken data der blev ekstraheret og hvad der blev dokumenteret her.</p>	<p>Data på de 85 graviditeter:</p> <p>Mat age at first preg: 29.2 ±4.3 (Lebanon) og 29.7±5.4 (Italien) Liveborn: 79/85. Spont abort: 6/85. GA_del: 37±2.4w (79)</p>	<p>Level 4 (Oxford 2011)</p> <p>Level 4 (Oxford 2009)</p>	<p>Level 4 (Oxford 2011)</p> <p>Level 4 (Oxford 2009)</p>	<p>PICO 1+2</p> <p>Også relevant for: PICO – maternel sygd PICO - trombose</p>

<p>Taher AT. <i>Am J Hematol.</i> 2017 Jun;92(6):E96-E99. doi: 10.1002/ajh.24690. Epub 2017 Mar 4. PMID: 28247418 Free article.</p> <p>Pregnancy in β-thalassemia intermedia at two tertiary care centers in Lebanon and Italy: A follow-up report on fetal and maternal outcomes.</p>			<p>Italy.</p> <p>48 kvinder med Beta-hal IM med 85 graviditeter – 37 fra libanon og 48 fra Italien.</p> <p>85 nye graviditeter efter Nassar et al publikation på Thal intermedia i 2008.</p>			<p>BW 2820±0.7g? (79) PTD: 2/37 (5.9%) – kun libanon C/S: 59.5% (89) (normalt kun 10-15%, evt gr cephalic-epilvic disport gr skeletal abnorm + short status) IUGR: 1/37 – kun Libanon IUFD: 0</p> <p>Alle fik ASA LMWH: ved tidligere VTE elelr miscarriage DVT/placenta trombose: 20% PPH inkl transf: 3. Plac abrup: 1 (GA 34w) Transfusion: 27/48 i løbet af gravid (prægravid var der 8 hyppigt, og 10 aldrig) Hb prægravid: 8.91 Hb del: 7.96 g/dl Ferritin – høj – 887.2 ng/ml efter deli.</p> <p>KONKLUSION: STORT BEHOV FOR BLODTRANSFUSION. LILLE FOREKOMST AF IUGR, PTD, OG IUFD. HØJ FOREKOMST AF C/S – EVT GR CEPHALIC-PELVIC DISPROPT. OBS ØGET RISIKO FOR TROMBOSE OG BEHOV FOR ASA EVT + LMWH.</p>		<p>Opfølgning/videreførelse af case-serie af Nassar 2008, Hemotologica (Sunkary/Nina)</p>
---	--	--	--	--	--	--	--	---

constant spring: mutation i alfa gen der medfører abnorm og dysfunktionel alfa. Giver en non-deletion alfa-thal som er associeret ved HbH sygd. HbH er tab eller ændring af 3 alfa-globin gener. Non-deletion er mere alvorlig end deletion og non-deletion i 2 alfagener kan give HbH sygd.