

Invasiv fosterterapi utvecklas allt mer

FRÅN INTRAUTERIN BLODTRANSFUSION TILL FETOSKOPISK KIRURGI, SHUNTINLÄGGNING, LASERBEHANDLING OCH RADIOFREKVENSABLATION

Eleonor Tiblad, med dr, bitr överläkare
 ● eleonor.tiblad@karolinska.se

Sverker Ek, docent, överläkare

Marius Kublickas, docent, överläkare

Peter Lindgren, överläkare; samtliga Centrum för fostermedicin, patientområde graviditet och förlossning, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm

Med fosterterapi menas behandling av fostret intrauterint. Det kan innebära medicinsk behandling transplacentärt och intraamniotiskt eller kirurgiskt genom invasiva åtgärder. Invasiv fosterterapi i Sverige i dag utgörs av fetoskopiska ingrepp, interstitiell/intrafetal laserbehandling, shuntinläggning och kordocentes med blodtransfusion till fostret. Majoriteten av dessa ingrepp ingår i det rikssjukvårdsuppdrag som sedan 2013 förlagts till Centrum för fostermedicin vid Karolinska universitetssjukhuset i Stockholm.

Fetoskopiska ingrepp

Diagnostisk fetoskopi för att detaljgranska fostrets yttre anatomi hade sin plats innan ultraljudstekniken blev så pass tillförlitlig att den kunde användas utan de risker som förknippas med intrauterina ingrepp. Blödningar, infektioner, för tidig vattenavgång, missfall eller iatrogen förtidsbörd kan aldrig helt undvikas. De fetoskopier som görs i dag är vanligtvis terapeutiska och ska ha en indikation där interventionen klart uppväger eventuella risker för komplikationer.

Tvillingtransfusionssyndromet. I Sverige görs därför fetoskopi i princip bara vid potentiellt letala tillstånd, framför allt vid tvillingtransfusionssyndrom. Kortfattat är syndromet en konsekvens av obalans i blodflödet i kommunicerande kärl mellan fostren - anastomoser i

Den kausala behandlingen är att stänga anastomosaerna, och för detta används fetoskopi för att identifiera kärlen och därefter koagulera dem med laserenergi som fortleds via en tunn laserkabel i en arbetskanal i fetoskopet (Figur 2).

Sedan denna behandling introducerades har resultaten successivt förbättrats, särskilt sedan rikssjukvårdsuppdraget förlades till Centrum för fostermedicin i Stockholm 2013. Den internationellt mest använda utfallsparametern, »andel graviditeter med ett eller två levande födda barn«, är i dag 90 procent. Andelen två levande födda barn efter tvillingtransfusionssyndromet och laserbehandling är 50 procent.

På grund av ökad sjuklighet och dödlighet till följd av både sjukdomen och prematurbörd överlever dock inte alla levande födda barn neonatalperioden. Överlevnaden vid 28 dagars ålder är 75 procent för minst ett levande barn och 37 procent för två levande barn [3]. Av dem som lever efter 1 år är ca 90 procent utan några allvarigare sequelae.

Själva tvillingtransfusionen med den belastning det innebär för fostren, operationstraumat och oftast en prematur förlossning gör att dessa graviditeter är mycket riskfyllda. Vi gör årligen ca 20-30 fetoskopier på denna indikation.

Tvilling-anemi/polycytemi (twin anemia polycythemia sequence; TAPS). Om mycket tunna kärlförbindelser (<1 mm) finns, kan transfusion av blodkroppar i stället

»Tvillingtransfusionssyndromet leder till allvarliga hemodynamiska konsekvenser för båda fostren och är obehandlat förenat med en perinatal mortalitet på över 80 procent ...«

den gemensamma placentan - som alltid finns i en monokorionisk (monoplacentär, enäggstvilling-) graviditet (Figur 1 [1]).

Tvillingtransfusionssyndromet leder till allvarliga hemodynamiska konsekvenser för båda fostren och är obehandlat förenat med en perinatal mortalitet på över 80 procent [2]. Det ena fostret (mottagaren) blir volymbelastat och utvecklar polyhydramnios, kardiomyopati och hjärtsvikt. Det andra fostret (donatorn) blir hypovolem och utvecklar njursvikt, cirkulationssvikt och oligohydramnios.

HUVUDBUDSKAP

- Invasiv fosterterapi i Sverige i dag innefattar minimalinvasiv fetoskopisk kirurgi, ultraljudsledd intrauterin blodtransfusion till foster, ultraljudsledd shuntinläggning och interstitiell laserbehandling och radiofrekvensablacion.
- Fetoskopisk intervention kan vara indicerad vid monokorionisk tvillinggraviditet komplicerad av tvillingtransfusionssyndrom, allvarlig tillväxthämning eller missbildning hos ena fostret samt vid tvilling-anemi/polycytemi (TAPS).
- Intrauterin shuntinläggning är indicerad framför allt vid isolerad fetal hydrotorax med hög risk för utveckling av hydrops fetalis.
- Fetal anemi behandlas med ultraljudsledd intrauterin intravaskulär blodtransfusion till fostret.

för blodvolym uppstå mellan fostren, vilket resulterar i anemi hos donatorn och polycytemi hos mottagaren. Man ser här inte det klassiska fyndet av oligohydramnios och polyhydramnios som vid tvillingtransfusionssyndromet.

Tillståndet uppstår oftast efter laserbehandling för tvillingtransfusionssyndromet (1-16 procent), men kan också uppstå spontant (1-5 procent) [4]. Den prenatala diagnosen baseras på en uttalad skillnad i hastigheten i blodbanan hos respektive foster, vilket bedöms genom dopplerundersökning av arteria cerebri media.

Vid tvilling-anemi/polycytemi löper båda fostren risk för neurologisk skada till följd av intrakraniell blödning eller infarkt. Mottagaren löper därutöver risk för trombos och respiratoriska problem med andnödssyndrom (respiratory distress syndrome; RDS) neonatalt.

Prenatal handläggning kan bestå av exspektans, intrauterin blodtransfusion eller fetoskopiskt ledd laserocklusion av anastomoserna beroende på graviditetslängd, tidigare ingrepp samt progress [4]. Det är dock ännu inte vetenskapligt klarlagt vilket som är den bästa behandlingen, och data om långtidsutfall saknas.

Vårt centrum deltar i ett internationellt register (www.TAPSregistry.org) i vilket man prospektivt samlar information om behandling och utfall hos foster och nyfödda med tvilling-anemi/polycytemi, med syfte att skaffa bättre kunskap om optimal behandling och långtidsutfall.

Anastomoser vid monokorionisk graviditet. Eftersom det vid alla monokorioniska graviditeter finns anastomoser, kan intrauterin död hos ett foster på grund av allvarliga strukturella missbildningar, tvillingtransfusionssyndromet eller mycket uttalad selektiv tillväxthämning ge allvarliga konsekvenser för det andra fostret. När blodtrycket hos det döende fostret sjunker uppstår ofta transfusion från det levande till det döende fostret, vilket leder till hemodynamisk instabilitet hos det friska fostret. Resultatet kan bli att båda fostren dör eller att det överlevande fostret får bestående CNS-skador.

Här är alltså inte anastomoserna det primära problemet utan vad dessa ger för konsekvenser sekundärt. Fosterterapi kan övervägas för att skydda ett foster om man bedömer att det andra är på väg att gå under innan förlossning är aktuell. Här används oftast fetoskopiskt ledd bipolar koagulation med ocklusion av navelsträngen för att optimera chansen till frisk överlevnad av det andra fostret.

Slutligen kan fetoskopi användas vid icke-letala men gravt invalidiserande missbildningar hos ett foster i en monokorionisk tvillinggraviditet, där abort av båda fostren annars skulle vara alternativet.

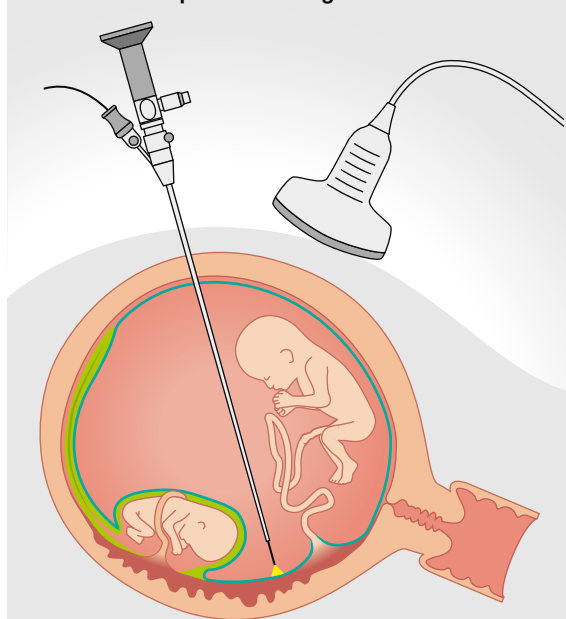
Andra indikationer. Eftersom kunskap och kompetens vid fetoskopier utvecklats har även andra indikationer för intrauterin minimalinvasiv terapi börjat utvärderas. Det finns i dag möjlighet att via fetoskopisk intervention förbättra överlevnaden och minska risken för lunghypoplasi vid kongenitalt diafragmabráck (se artikel av Carmen Mesas Burgos et al i detta tema).

Även fetoskopisk cystoskopi kan användas för att



Figur 1. Monokorionisk tvillingplacenta med kärlanastomoser. Blodkärlen ses med färgperfusion. Arteriovenösa anastomoser markerade med cirkel och arterio-arteriell anastomos markerad med pil.

FIGUR 2. Fetoskopisk laserkoagulation



► Fetoskopisk laserkoagulation av placentaanastomoser vid tvillingtransfusionssyndrom. Fetoskopet är 3,3 mm och innehåller kamerakanal och arbetskanaler för bl a laserfiber. Ingreppet behöver planeras noga för att inte skada mamman, placantan, fostret eller skiljehinnan. Samtidigt är åtkomst till och överblick av alla kärlanastomoser på placenta nödvändigt för ett gott resultat.

»Eftersom kunskap och kompetens vid fetoskopier utvecklats har även andra indikationer för intrauterin minimalinvasiv terapi börjat utvärderas.«

behandla uretravalvel och nedre urinvägsobstruktion [5].

Shuntinläggning

Indikationer för att anlägga dränerande shuntar intrauterin är framför allt isolerad fetal hydrotorax med hög risk för eller manifest hydrops fetalis och nedre urinvägsobstruktion med njursvikt och oligo-hydramnios. Med en intrauterin införare anläggs då som avlastning en torakoamniotisk shunt från lungsäcken till amnionhålan eller en vesikoamniotisk shunt från urinblåsan till amnionhålan.

Vid shuntinläggning, liksom vid andra ingrepp där man punkterar fostrets kropp, administreras först smärtlindring (fentanyl) och paralytikum (rokuronium) intramuskulärt till fostret. Komplikationsrisken är hög och effekten av shuntar måttlig varför behandlingen är aktuell endast vid ökad risk för perinatal död utan behandling. Vid Centrum för fostermedicin i Stockholm anläggs i medeltal 4 intrauterina shuntar per år.

Fetal hydrotorax. Överlevnaden vid uttalad fetal hydrotorax som påverkar hjärtfunktionen till den grad att hydrops fetalis utvecklas är mycket låg. Överlevnaden om torakoamniotisk shunt anläggs är rapporterad till ca 65-90 procent, men med ökad risk för prematur vattenavgång [6]. Den vanligaste orsaken till isolerad fetal hydrotorax är kongenital kyltorax på grund av lymfkärldmissbildningar. Prognosen för levande födda barn med denna diagnos, där kromosomavvikelse uteslutits, är vanligtvis god.

Nedre urinvägsobstruktion. Vad gäller barn födda med nedre urinvägsobstruktion är prognosen sämre. Orsaken till nedre urinvägsobstruktion är oftast uretravalvel eller uretrastenosis/atresi hos pojkfoster. Obstruktion av nedre urinvägarna leder till njurskada och njursvikt med oligo-/anhydramnios som följd. Anhydramniosen i sin tur leder till lunghypoplasia, vilket är orsaken till de flesta fallen av perinatal död i den här gruppen.

Av de barn som överlever neonatalperioden utvecklar 25-30 procent uttalad njursvikt med dialysbehov och behov av njurtransplantation. Vesikoamniotisk shunt ökar chansen till perinatal överlevnad med en oddskvot på 2,5, men det är inte visat att prenatal intervention ökar överlevnaden vid 2 års ålder eller förbättrar njurfunktionen [7]. Intrauterin shunt ska således övervägas vid nedre urinvägsobstruktion endast efter noggrann information till föräldrarna av ett multidisciplinärt team bestående av fostermedicinare, neonatolog, barnurolog och barnnefolog.

Intrauterin blodtransfusion

Blodtransfusioner till foster intrauterin är det första exemplet på framgångsrik invasiv fosterterapi. De första lyckade transfusionerna utfördes intraperitonealt/abdominellt i röntgengennomlysning 1963 [8]. Metoden har utvecklats genom åren till att i dag utförs ultraljudslett intravaskulärt, och komplikationsrisken har minskat betydligt.

Indikationen för ingreppet är fetal anemi som i de flesta fall orsakas av hemolytiska erythrocytantroppar hos modern - erythrocyttimmunisering. Andra orsa-

ker till fetal anemi kan vara infektion, t ex med parvovirus B19, eller kongenitala hereditära anemier.

Syftet med behandlingen är att undvika intrauterin död och hydrops fetalis samt iatrogen prematuritet. Fetal anemi kan med hög sensitivitet och helt riskfritt bedömas med hjälp av dopplerundersökning av flödes hastigheten i arteria cerebri media hos fostret [9]. Denna metod är i dag etablerad standardmetod för diagnostik.

Intrauterin blodtransfusion utförs mellan graviditetsveckor 17 och 35, och fostret erhåller paralytisk smärtlindring om fosterkroppen ska punkteras. Navelvenen punkteras antingen intrahepatiskt hos fostret eller vid placentainsertionen, och erythrocytkoncentrat med mycket hög hematokrithalt (75-85 procent) infunderas under ultraljudskontroll.

Vid andra anemistillstånd såsom fetomaternal transfusion eller parvovirusinfektion kan det räcka med endast en transfusion, men vid erythrocyttimmunisering krävs upprepade transfusioner, varannan till var tredje vecka fram till graviditetsvecka 34-35. Den perinatale överlevnaden vid transfusionskrävande

»Blodtransfusioner till foster intrauterin är det första exemplet på framgångsrik invasiv fosterterapi.«

erythrocyttimmunisering är i Sverige över 95 procent med en medelgestationsålder på 36 veckor vid födel sen. För andra indikationer är överlevnaden lägre; speciellt gäller detta för anemi vid icke-immun hydrops fetalis. Detta återspeglar allvarligheten i grundsjukdomen, där anemin är ett delsymtom.

Det finns en väljordad holländsk studie på långtidsresultat efter intrauterin blodtransfusion för hemolytisk fetal anemi/erythrocyttimmunisering [10]. Man utvärderade 291 barn från 2 till 17 års ålder. Majoriteten, 95 procent, hade normal neurologisk utveckling. Jämfört med normalbefolkningen var dock incidensen av cerebral pares ökad (2,1 procent). Risk för neurologisk skada var markant ökad vid förekomst av hydrops fetalis vid första transfusionen, vilket belyser vikten av att i god tid remittera riskfall för bedömning och eventuell behandling innan uttalad anemi eller hydrops fetalis utvecklats.

Gravida kvinnor med höga antikropps nivåer, liksom med komplicerad obstetrisk anamnes med avseende på tidigare svår erythrocyttimmunisering, bör övervakas veckovis med dopplerundersökning av flödes hastigheten i arteria cerebri media och remitteras om hastigheten motsvarar 1,5 MoM (multipel av medianvärdet) eller mer. Svensk förening för obstetrik och gynekologi har nyligen publicerat rekommendationer angående övervakning av gravida kvinnor med erythrocyttimmunisering [11].

Interstitiell laserbehandling och radiofrekvensablation

Vid interstitiell laserbehandling används laserenergi och vid radiofrekvensablation radiofrekvensström för att skapa värme och destruera vävnad. Radiofrekvensablation är en vanlig metod vid många



Figur 3. Monokorionisk tvillingplacenta vid reverserad arteriell perfusion (twin reversed arterial perfusion sequence; TRAP) och det akardiska fostret. Eftersom det akardiska fostret endast erhåller deoxygenerat blod via det reverserade flödet i navelsträngen, utvecklas endast underkroppen.

av vuxenvärldens sjukdomar. Inom fosterterapi används metoderna i syfte att destruera blodkärl eller tumörvävnad. Interstitiell laserbehandling och radiofrekvensablation är alternativa behandlingsmöjligheter till fetoskopiskt ledd bipolär koagulation av navelsträngen vid uttalad tillväxthämning eller allvarlig missbildning hos ett av fostren i en monokorionisk tvillinggraviditet.

Vid interstitiell laserbehandling förs en nål in i området där blodkärl som ska stängas finns, oftast vid den intraabdominella delen av navelsträngen. Genom nålen förs en tunn laserkabel in, och värme genereras som destruerar området, och blodcirkulationen stängs. Radiofrekvensablation fungerar på samma vis men med en elektrod som förs in, vilket genererar värme. Vissa instrument har elektroder formade som ett utfällbart paraply för att vidga området som ska destrueras.

Reverserad arteriell perfusion. Metoderna används

även för behandling av ett tillstånd hos enäggs tvillingar som kallas reverserad arteriell perfusion (twin reversed arterial perfusion sequence; TRAP). Vid reverserad arteriell perfusion sitter navelsträngsfästena i placenta från de två fostren mycket nära varandra, och stora kärlförbindelser finns mellan dem. Det ena fostret är redan från tidig graviditet strukturellt avvikande och kallas akardiskt, då det ofta saknar eget fungerande hjärta. Flödet i navelsträngskärlen till detta foster är reverserat, och det andra fostret, pumptvillingen, pumpar över blod till det akardiska via de stora anastomoserna mellan navelsträngarna (Figur 3). Den totala risken för intrauterin död vid obehandlat tillstånd uppgår till 80 procent.

Om graviditeten klarar sig till andra trimestern innebär cirkulationsbelastningen ca 50 procents risk för fosterdöd för pumptvillingen [12]. Om pumptvillingen överlever finns ökad risk för neurologisk skada på grund av den hemodynamiska belastningen eller extrem prematuritet. Behandling brukar därför erbjudas i andra trimestern, med en rapporterad 80-procentig överlevnad utan tecken på neurologisk skada [13,14]. Eftersom en tredjedel av pumptvillingarna går under mellan första och andra trimestern [15], kan det vara en fördel att behandla preventivt med interstitiell fetal laser eller radiofrekvensablation i tidig graviditet.

En randomiserad multicenterstudie, TRAPIST, pågår just nu i syfte att undersöka överlevnad och neurologiska sequelae vid behandling i första respektive andra trimestern.

Fetala tumörer. Vid fetala tumörer kan interstitiell laserbehandling eller radiofrekvensablation användas för att destruera tumörvävnad eller för att koagulera tillförande blodkärl. Internationellt har olika typer av tumörer behandlats, men med mycket varierat resultat och med stora komplikationsrisker. I Sverige används metoderna i mycket begränsad omfattning, undantagsvis i fall där tumörerna hotar fostrets överlevnad intrauterint. Exempel kan vara tumörer i fosterlunga (lungsekvester) eller placenta (korionangiom), angiom eller teratom. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen*. 2017;114:ELXE

REFERENSER

<p>1. Robyr R, Quarello E, Ville Y. Management of fetofetal transfusion syndrome. <i>Prenat Diagn</i>. 2005;25(9):786-95.</p> <p>2. Aakermans J, Peeters SHP, Klumper FJ, et al. Twenty-five years of fetoscopic laser coagulation in twin-twin transfusion syndrome; a systematic review. <i>Fetal Diagn Ther</i>. 2015;38(4):241-53.</p> <p>3. Intrauterin behandling som riks sjukvård. Utvärdering och definitionsöversyn 2013-2015. Stockholm: Socialstyrelsen; 2017.</p>	<p>4. Slaghekke F, Favre R, Peeters SH, et al. Laser surgery as a management option for twin anemia-polycythemia sequence. <i>Ultrasound Obstet Gynecol</i>. 2014;(44):304-10.</p> <p>5. Martínez JM, Masoller N, Devlieger R, et al. Laser ablation of posterior urethral valves by fetal cystoscopy. <i>Fetal Diagn Ther</i>. 2015;37(4):267-73.</p> <p>6. Deurloo KL, Devlieger R, Lapriore E, et al. Isolated fetal hydrothorax with hydrops: a systematic review of prenatal treatment options. <i>Prenat Diagn</i>. 2007(10):893-9.</p>	<p>7. Nassr A, Shazly SAM, Abdelmagied AM, et al. Effectiveness of vesicoamniotic shunt in fetuses with congenital lower urinary tract obstruction: an updated systematic review and meta-analysis. <i>Ultrasound Obstet Gynecol</i>. 2017;49(6):696-703.</p> <p>8. Liley AW. Intrauterine transfusion of foetus in haemolytic disease. <i>Br Med J</i>. 1963;2(5365):1107-9.</p> <p>9. Mari G, Deter RL, Carpenter RL, et al; Collaborative Group for Doppler Assessment</p>	<p>of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative group for Doppler assessment of the blood velocity in anemic fetuses. <i>N Engl J Med</i>. 2000;342(1):9-14.</p> <p>10. Lindenburg IT, Smits-Wintjens VE, van Klink JM, et al; LOTUS study group. Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine transfusion for hemolytic disease of the fetus/newborn: the LOTUS study. <i>Am</i></p>	<p>J Obstet Gynecol. 2012;206(2):141.e1-8.</p> <p>11. Graviditetsimmunsering. Stockholm: Svensk förening för obstetrik och gynekologi (SFOG), Arbets- och referensgruppen för perinatologi; 2015. Rapport nr 74.</p> <p>12. Moore TR, Gale S, Benirschke K. Perinatal outcome of forty-nine pregnancies complicated by acardiac twinning. <i>Am J Obstet Gynecol</i>. 1990;163(3):907-12.</p> <p>13. Pagani G, D'Antonio F, Khalil A, et al. Intrafetal laser treatment for twin reversed arterial</p>	<p>perfusion sequence: cohort study and meta-analysis. <i>Ultrasound Obstet Gynecol</i>. 2013;42(1):6-14.</p> <p>14. Lewi L, Gratacos E, Ortibus E, et al. Pregnancy and infant outcome of 80 consecutive cord coagulations in complicated monochorionic multiple pregnancies. <i>Am J Obstet Gynecol</i>. 2006;194(3):782-9.</p> <p>15. Lewi L, Valencia C, Gonzalez E, et al. The outcome of twin reversed arterial perfusion sequence diagnosed in the first trimester. <i>Am J Obstet Gynecol</i>. 2010;203(3):213.e1-4.</p>
--	---	---	--	--	--

SUMMARY

Invasive fetal therapy

Invasive fetal therapy in Sweden consists of fetoscopic interventions to treat twin-to-twin transfusion syndrome (TTS) or twin anemia polycythemia sequence (TAPS) in monochorionic twin or triplet pregnancies and for selective reduction in monochorionic twins complicated by discordant anomalies or severe growth retardation in one fetus. Alternative methods, such as intrafetal laser ablation and radio frequency ablation, are also used for selective reduction and rarely to treat fetal tumors. Ultrasound guided intrauterine blood transfusions to treat fetal anemia have been performed for a long time with excellent results. Placement of thoraco-amniotic shunts and vesico-amniotic shunts is indicated in a few cases per year in Sweden. Since these rare interventions were centralized to one national center in 2013, the outcome of the fetal interventions has improved consistently.