

# Føtal terapi

Connie Jørgensen & Jens Bang

## Resumé

Fosterterapiæraen begyndte for alvor i begyndelsen af 1980'erne. Da blev det muligt at give et anæmisk foster en ultralydvejledt intrauterin, intravenøs blodtransfusion. Dette er nu en standardprocedure. Ud over blodtransfusion kan medicin gives direkte i navle-venen. Behandling for at aflaste væskeansamling i fostret kan ske ved hjælp af et dræn til fostervandet. Det er en procedure, som anvendes, men indikationerne er relativt få. Åben fosterkirurgi er begrænset til meget få indikationer og er i øvrigt afløst af minimalt invasiv kirurgi. Ultralydapparater med bedre opløsning og eventuelt anvendelse af realtids tredimensional ultralyd vil sandsynligvis indebære, at de forskellige procedurer kan udføres med endnu større akkuratess og mindre invasivitet.

Hvad forstår vi ved »føtal terapi«? I en meget vid betydning er det egentlig alle former for behandling, som gives til den gravide med det formål at forbedre fostrets situation, samt medicinsk eller kirurgisk behandling af fostret intrauterint.

Ultralydundersøgelser af fostret blev første gang mulig i slutningen af 1950'erne. Men først i 1970'erne og 1980'erne havde ultralyddiagnostikken opnået en sådan kvalitet, at indgreb på fostret kunne udføres ultralydvejledt.

Den første intrauterine blodtransfusion var således ikke ultralydvejledt. Der injiceredes et vandopløseligt kontrastmedium i amnionkaviteten, fostret drak amnionvæsken, og kontrastmediet kunne genfindes i fostrets tarme. Et røntgenbillede kunne derefter vise så meget af fostret, at en nål kunne føres ind i fostrets abdomen, hvor blodet deponeredes. Dette blev udført af *Liley* i 1963 [1]. Den næste milepæl var udviklingen af føtoskopi. Det vil sige direkte visus af foster og placenta. Metoden blev taget i brug i slutningen af 1970'erne og i begyndelsen af 1980'erne og anvendtes som en diagnostisk procedure, ved hvilken man kunne se, om fostret havde misdannelser (f.eks. åbent spina bifida), tage blodprøver eller tage hud- og muskelbiopsi fra fostret [2]. I 1981 blev den første føtoskopiske blodtransfusion gennem navlesnorsvenen foretaget [3].

Metoden var imidlertid behæftet med en ganske betydelig risiko for spontan abort, vandafgang eller præmatur fødsel. Det var derfor naturligt, at man arbejdede på at udvikle en enklere metode. Dette blev muligt i 1982, hvor den første ultralydvejledte blodtransfusion i navlesnorsvenen blev udført (cordocentese) [4].

Åben fosterkirurgi udvikledes i 1980'erne af en forskergruppe i USA med *M. Harrison* som en af de toneangivende [5]. Den seneste vigtige milepæl er *minimally invasive fetal sur-*

*gery*. Det indebærer, at den åbne fosterkirurgi er blevet erstattet af laparoskopiske indgreb.

## Metoder ved fosterterapi

Forudsætningen for al fosterterapi er diagnostik. Den vigtigste diagnostiske metode er ultralydundersøgelser under graviditeten. Jo bedre kvalitet ultralydundersøgelserne har, jo flere behandlingsbare tilstande vil kunne diagnosticeres.

## Noninvasiv behandling

Et eksempel er behandling af føtal takyarytmi. Ubehandlet vil der tilkomme hydrops på grund af svigtende hjertefunktion, og i mange tilfælde vil det ende med intrauterin fosterdød. Traditionsmæssigt har man behandlet ved at give den gravide ganske store doser digitalisglykosider for at opnå en rimelig koncentration hos fostret. Digitalisglykosider passerer placenta i ganske små mængder og effekten på fostrets tilstand er derfor usikker. Har fostret fået hydrops vil behandling med flecainid eller sotalol være et alternativ [5-7]. Behandlingen er veldokumenteret og anvendes på de fleste føtal medicinske afdelinger i Danmark.

Et andet eksempel er behandling af kongenit binyrehyperplasi med dexamethason. Behandlingen gives for at undgå maskulinisering af genitalia eksterne hos pigefostre [8].

I første trimester bestemmes fostrets køn ved hjælp af en moderkagebiopsi. Er fostret en pige, fortsættes behandlingen gennem hele graviditeten. Tilstanden er meget sjælden, og kundskaben i Danmark er begrænset, hvorfor behandlingen bør foretages på et tertiært center.

Et tredje eksempel er behandling ved alloimmun trombocytopeni. Det er nu veldokumenteret, at behandling med immunglobulin en gang om ugen kan øge antallet af føtale trombocytter samt stabilisere deres effekt [9]. Det er en behandling, som kan gives på de fleste obstetriske afdelinger i landet. Fødslen skal derimod ske på et center med neonatal afdeling, hvor man har erfaring i tilstanden hos den nyfødte.

Et sidste eksempel er behandling ved totalt føtal hjerte-blok på baggrund af maternel lupus erytromatosus disseminatus eller Sjögrens sygdom. Moderen bør undersøges for forekomst af anti-Ro/SSA- og anti-La/SSB-antistoffer. Disse antistoffer angriber fostrets atrio-ventrikulære (AV)-knude og kan medføre udvikling af totalt hjerte-blok. Fostrets hjerterytme bliver ventrikulær med en frekvens på omkring 50-70. Dexamethason formodes at kunne hæmme de destruktive forandringer i AV-knuden og bør indsættes så tidligt i forløbet som muligt. Undersøgelse af fostret bør ske på tertiære centre. Erfaring med dexamethasonbehandling er relativt begrænset [10].

## Invasiv terapi

### Intrauterin intravenøs blodtransfusion

Behandling af blodtypeimmunisering er et af de områder, hvor den invasive terapi har haft størst betydning [11]. Fosteraanæmi kan mistænkes ved stigende antistoffer i moderens blod. Tidligere anvendtes bilirubinkoncentrationen i amnionvæsken som et indirekte mål for graden af anæmi. Det var en meget usikker metode, og den er nu afløst af en Dopplerundersøgelse, hvor den maksimale flowhastighed i arteria cerebri media (*peak systolic velocity* [PSV]) måles. Der er en god korrelation mellem anæmi hos fostret og PSV i arteria cerebri media [12]. Det er således muligt at bestemme tidspunktet for en intrauterin intravenøs transfusion med stor sikkerhed. Det blodvolumen, som gives til fostret, beregnes ud fra det føto-placentare blodvolumen ved den aktuelle graviditetslængde, samt fostrets hæmoglobin. Måling af PSV kan foretages på flere obstetriske afdelinger i Danmark. Derimod er blodtransfusion centraliseret til Rigshospitalet.

Maternel parvovirusinfektion under graviditeten indebærer, at 15% af fostrene smittes. Parvovirus påvirker fostrets produktion af erythrocytter, trombocytter og leukocytter. Der kan opstå en alvorlig anæmi og trombocytopeni. En intrauterin transfusion kan være direkte livsreddende.

### Intrauterin intravenøs medicinsk behandling

Intrauterin intravenøs medicinsk behandling er en metode med meget få indikationer. Som ovenfor beskrevet passerer digitalisglykosider dårligt over placenta. Vil man således opnå en hurtig digitalisering af fostret sker det bedst ved intravenøs tilførsel. Adenosin kan gives intravenøst for at se, om man derved opnår en konvertering til sinusrytme, før man starter en behandling med flecainid gennem moderens cirkulation [13].

### Intrauterin intraamniotisk medicinsk behandling

Et eksempel på intrauterin intraamniotisk medicinsk behandling er tilførsel af thyroxin til fostervandet. Dette kan være aktuelt, hvis mater har struma, som behandles med et antityroidpræparat, eller hvor maters thyroideaantistoffer kan tænkes at passerer over i placenta og således påvirke fostrets thyroidea. I begge tilfælde kan det indebære, at fostret udvikler struma. En ultralydskanning kan i visse tilfælde afsløre dette. Fostrets thyroideafunktion kan måles i en blodprøve fra navlesnoeren. Ved hypothyroidisme findes der risiko for cerebrale skader. For at forhindre dette kan thyroxin tilføres fostervandet, fostret drikker fostervandet og tilføres derigennem hormonet [14].

### Behandling for væskeansamlinger i pleura, abdomen og urinveje

#### *Intrauterin intrapleural behandling ved chylothorax*

Chylothorax er en tilstand, hvor lymfekar ikke indmunder korrekt i venesystemet. Der sker en akkumulation af lymfe i

pleura. Ubehandlet udvikles lungehypoplasi, en alvorlig tilstand med op mod 50% mortalitet.

Injektion af OK-432 (Picibanil), en inaktiveret, avirulent præparation af et gruppe A-streptokokpyogen, fremkalder en inflammatorisk reaktion og dermed fibrindannelse, som indebærer, at pleura og lungens overflade »klistrer sammen«, der ved stoppes lymfeflowet [15, 16]. Dette er et muligt behandlingsalternativ, når tekniske forhold gør det vanskeligt at anlægge et dræn (f.eks. ved graviditetslængde <22 uger eller en ventral placenta).

#### *Drænbehandling*

Indlægning af dræn til aflastning af væskeansamlinger blev tidligere anvendt på flere indikationer end nu. Hensigten er at dræne væskeansamlingen til fostervandet. Tidligere anvendtes shunt til aflastning af hydrocephalus, men denne indikation er ikke længere aktuel, idet man ikke forbedrede overlevelse eller prognosen for barnet [17, 18]. Indikation for shunt er chylothorax og store cystiske dannelser i lungem som dislokerer mediastinum og således kan medføre udvikling af lungehypoplasi. I abdomen anlægges shunt, hvis fostret har bilateral svær hydronefrose, i nyrebækkenet eller i blæren afhængigt af hvor obstruktionen findes [19-21].

### Åben fosterkirurgi

I begyndelsen af 1980'erne udførtes de første åbne fosterkirurgiske indgreb. Indikationen var diaphragmahernie. Der foretoges hysterotomi, fostret blev manipuleret frem i åbningen, og der blev derefter udført en torakotomi, abdominalindholdet førtes på plads, og defekten i diaphragma blev lukket. Teknisk var operationerne vellykkede. Man havde imidlertid store postoperative problemer med vandafgang og uteruskontraktioner. Mange tilfælde resulterede således i spontan abort eller meget præmatur fødsel [22].

Tilbage findes nu i princippet to indikationer, multicystisk kongenit adenomatoid lungedysplasi, hvor der er risiko for udvikling af lungehypoplasi og store sakrokokkygeale teratomer, hvor belastning på fostrets cirkulation kan indebære udvikling af hydrops [23, 24].

Inden for de seneste år har man foretaget operation af myelomeningocele [25-27]. Man har netop startet et randomiseret studie for at belyse korttids- og langtidsudkommet ved denne operationsmetode.

### Minimalt invasiv kirurgi

For at undgå problemerne med fostervandslækage og uteruskontraktioner var det naturligt, at metoder, hvor det operative traume mindskes mest muligt, blev udviklet. Man overgik derfor fra åben kirurgi til laparoskopi [28]. Dyrestudier af diaphragmahernie havde vist, at okklusion af trachea fik lungerne til at vokse, og at dette medførte, at tarmene blev trykket tilbage i abdomen. Hos fostret kan man laparoskopisk anbringe en ballon i trachea og blæse den op, til den okkluderer

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

passagen, eller man kan sætte en klips rundt om trachea [29-31]. Disse metoder er stadig i anvendelse, men noget forfinede. Da fostret ikke kan trække vejret ved fødslen, udvikles den såkaldte EXIT-procedure. Ved denne foretages et kejsersnit, hvor man vedligeholder cirkulationen gennem navlesnoren og dermed vedligeholder fostrets iltforsyning, til der er skabt frie luftveje [32].

Man har også foretaget laparoskopisk resektion af urethraklapper. Via et cystoskop, indført gennem toppen af fostrets blære, har man kunnet lokalisere urethras begyndelse og med laser tilvejebragt en åbning [33].

Dilatation af stenotiske hjerteklapper har man ultravejledt kunnet behandle med et ballonkateter. Katetret indføres gennem højre ventrikelvæg og dirigeres op gennem den snævre pulmonalisklap. Den opblæste ballon trækkes derefter tilbage over klappen [34].

De senere år er nogle forskergrupper begyndt at anvende radiofrekvens eller termokoagulation for at stoppe blodforsyningen til visse strukturer. Man har således anvendt det ved sakrokokkygealt teratom for at koagulere fødekarrene, for dermed at mindske teratomets størrelse og til behandling af *acardiac twin* [34, 35]. Denne tilstand indebærer, at den normale tvilling trækker cirkulationen både for sig selv og for den tvilling, som ikke har noget hjerte.

### Laserterapi ved monochoriske tvillinger

90% af alle monochoriske tvillinger har karanastomoser i placenta. Disse er af forskellig karakter. Ved anastomoser mellem to arterier eller to vener vil blodstrømmen kun pendle lidt frem og tilbage, men der vil ikke være noget nettoflow. Anastomoserer derimod en arterie fra den ene tvilling med en vene fra den anden tvilling, vil der kunne blive et flow fra arterie til vene. Den ene tvilling bliver således donor til den anden. Denne tilstand er ubehandlet ofte ensbetydende med tab af

begge tvillinger. Ved laserbehandling er formålet at finde AV-anastomoserne og koagulere disse. Det har man nu lykkedes med og dokumenteret i ganske store serier [36, 37]. Der er imidlertid stadig uløste tekniske problemer samt en manglende kundskab om sygdommen.

**Tabel 1** viser en oversigt over føtale behandlingskrævende tilstande og tilhørende behandlingsmetoder.

### Status i Danmark

Fosterterapi er i Danmark stort set samlet på Rigshospitalets Ultralydklinik. Behandling af føtal takykardi via moderens cirkulation sker flere steder. Antallet af føtale indgreb er få, og for at få tilstrækkelig erfaring med hensyn til selve indgrebene, indikationerne for dem og efterbehandlingen er en centralisering nødvendig. I årene 1999-2001 udførtes der på Ultralydklinikken på Rigshospitalet 143 cordocenteser, i 93 af disse tilfælde udførtes der også blodtransfusion. Der blev foretaget laserbehandling af 19 tvilling til tvilling-transfusionssyndromer. I 32 tilfælde blev der foretaget diagnostisk og/eller terapeutisk punktur af fostre, og i 18 tilfælde blev der indlagt en shunt. Egentlig åben eller laparoskopisk fosterkirurgi har endnu ikke været anvendt i Danmark.

Behandlingen af tvilling til tvilling-transfusionssyndrom har medført rutine i intrauterin laparoskopi. Det er derfor rimeligt at antage, at andre laparoskopiske indgreb vil blive introduceret i Danmark. Åben fosterkirurgi vil derimod omfatte så få tilfælde, at der ikke kan opretholdes nogen rutine.

### Hvordan ser fremtiden ud?

Man vil tilstræbe, at al form for fosterbehandling bliver så minimalt invasiv som muligt. Det vil sige, at flere indgreb, som nu kræver føtoskopi teknik, vil blive afløst af ultralydvejledt teknik. Man vil også forsøge at mindske størrelsen på instrumenterne. Tidligere har 3 mm været standard, men der findes

**Tabel 1.** Føtale tilstande og mulige behandlingsmetoder.

Behandling	Metode	Eksempel på føtal tilstand
Noninvasiv behandling	Medicinsk behandling via mater	Takykardi, kongenit binyrehyperplasi, alloimmun trombocytopeni, totalt AV-blok
Intrauterin intravenøs behandling	Transfusion Medicinsk behandling	Anæmi, trombocytopeni, takykardi
Intrauterin intraamniotisk behandling	Medicinsk behandling	Hypothyroidisme
Intrauterin intrapleuralt behandling	Medicinsk behandling	Chylothorax
Drænbehandling	Pleuroamniotisk behandling Vesikoamniotisk behandling Pelvi-amniotisk behandling	Hydrothorax, cystisk adenomatoid lunge-dysplasi hydronefrose, uretrastenose
Åben fosterkirurgi	Resektion	Kongenit adenomatoid lungedysplasi, sakrokokkygealt teratom
Minimalt invasiv kirurgi	Tracheaokklusion Laserbehandling	Diaphragmahernie, uretralklap, tvilling til tvilling-transfusionssyndrom
Termokoagulation	Koagulation af større kar	Sakrokokkygealt teratom, <i>acardiac twin</i>

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

2 mm og 0,9 mm laparoskopier. Al fosterterapi afhænger af diagnostikken. Tidlig diagnose giver tid til god information til patienten samt tilrettelæggelse af en eventuel behandling.

Det gælder også hvis man tænker længere ud i fremtiden. Det menneskelige genom søges kortlagt og dette, sammenholdt med at foster-DNA kan isoleres fra moderens blod, vil medføre, at flere diagnoser vil blive stillet tidligt i graviditeten. Fostret er immunologisk tolerant. Det er derfor rimeligt at formode, at mange forskellige genetiske sygdomme kan behandles med stamcelletransplantation [38, 39].

Korrespondance: *Connie Jørgensen*, Ultralydklinikken, Juliane Marie Centret, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: cj@rh.dk

Antaget den 30. september 2003.

H:S Rigshospitalet, Juliane Marie Centret, Ultralydklinikken.

## Litteratur

- Liley AW. Intrauterine transfusion of fetus in haemolytic disease. *BMJ* 1963;2:1107-9.
- Rodeck CH. Fetoscopy guided by real-time ultrasound for pure fetal blood samples, fetal skin samples, and examination of the fetus in utero. *Br J Obstet Gynecol* 1980;87:449-56.
- Rodeck CH, Kemp JR, Holman CA et al. Direct intravascular fetal blood transfusion by fetoscopy in severe Rhesus isoimmunisation. *Lancet* 1981;21:1:625-7.
- Bang J, Bock JE, Trolle D. Ultrasound-guided fetal intravenous transfusion for severe rhesus haemolytic disease. *BMJ (Clin Res Ed)* 1982;284:373-4.
- Porat S, Anteby EY, Hamani Y et al. Fetal supraventricular tachycardia diagnosed and treated at 13 weeks of gestation: a case report. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:302-5.
- Jouannic JM, Delahaye S, Fermont L et al. Fetal supraventricular tachycardia: a role for amiodarone as second-line therapy? *Prenat Diagn* 2003;23:152-6.
- Krapp M, Baschat AA, Gembruch U et al. Flecainide in the intrauterine treatment of fetal supraventricular tachycardia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19:158-64.
- Spiliotis BE. Prenatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia and consequences in adults. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14 (suppl 5):1299-302.
- Radder CM, Brand A, Kanhai HH. Will it ever be possible to balance the risk of intracranial haemorrhage in fetal or neonatal alloimmune thrombocytopenia against the risk of treatment strategies to prevent it? *Vox Sang* 2003;84:318-25.
- Theander E, Brucato A, Gudmundsson S et al. Primary Sjogren's syndrome - treatment of fetal incomplete atrioventricular block with dexamethasone. *J Rheumatol* 2001;28:373-6.
- Moise KJ. Management of rhesus alloimmunization in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002;100:600-11.
- Zimmerman R, Carpenter RJ Jr, Durig P et al. Longitudinal measurement of peak systolic velocity in the fetal middle cerebral artery for monitoring pregnancies complicated by red cell alloimmunisation: a prospective multicentre trial with intention-to-treat. *BJOG* 2002;109:746-52.
- Mangione R, Guyon F, Vergnaud A et al. Successful treatment of refractory supraventricular tachycardia by repeat intravascular injection of amiodarone in a fetus with hydrops. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999;86:105-7.
- Agrawal P, Ogilvy-Stuart A, Lees C. Intrauterine diagnosis and management of congenital goitrous hypothyroidism. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19:501-5.
- Jørgensen C, Brocks V, Bang J et al. Treatment of severe fetal chylothorax associated with pronounced hydrops with intrapleural injection of OK-432. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:66-9.
- Okawa T, Takano Y, Fujimori K et al. A new fetal therapy for chylothorax: pleurodesis with OK-432. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:376-7.
- Clewell WH, Johnson ML, Meier PR et al. A surgical approach to the treatment of fetal hydrocephalus. *N Engl J Med* 1982;306:1320-5.
- Clewell WH. Congenital hydrocephalus: treatment in utero. *Fetal Ther* 1988;3:89-97.
- Ahmad FK, Sherman SJ, Haglund KH et al. Isolated unilateral fetal pleural effusion: the role of sonographic surveillance and in utero therapy. *Fetal Diagn Ther* 1996;11:383-9.
- McLorie G, Farhat W, Khoury A et al. Outcome analysis of vesicoamniotic shunting in a comprehensive population. *J Urol* 2001;166:1036-40.
- Miller JA, Corteville JE, Langer JC. Congenital cystic adenomatoid malformation in the fetus: natural history and predictors of outcome. *J Pediatr Surg* 1996;31:805-8.
- Harrison MR, Langer JC, Adzick NS et al. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero. V. Initial clinical experience. *J Pediatr Surg* 1990;25:47-55.
- Graf JL, Albanese CT. Fetal sacrococcygeal teratoma. *World J Surg* 2003;27:84-6.
- Adzick NS, Crombleholme TM, Morgan MA et al. A rapidly growing fetal teratoma. *Lancet* 1997;349:538.
- Tulipan N, Sutton LN, Bruner JP et al. The effect of intrauterine myelomeningocele repair on the incidence of shunt-dependent hydrocephalus. *Pediatr Neurosurg* 2003;38:27-33.
- Hamdan AH, Walsh W, Heddings A et al. Gestational age at intrauterine myelomeningocele repair does not influence the risk of prematurity. *Fetal Diagn Ther* 2002;17:66-8.
- Tulipan N, Bruner JP, Hernanz-Schulman M et al. Effect of intrauterine myelomeningocele repair on central nervous system structure and function. *Pediatr Neurosurg* 1999;31:183-8.
- Sydorak RM, Albanese CT. Minimal access techniques for fetal surgery. *World J Surg* 2003;27:95-102.
- Harrison MR, Albanese CT, Hawgood SB et al. Fetoscopic temporary tracheal occlusion by means of detachable balloon for congenital diaphragmatic hernia. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:730-3.
- Sydorak RM, Nijagal A, Albanese CT. Endoscopic techniques in fetal surgery. *Yonsei Med J* 2001;42:695-710.
- Howell LJ, Burns KM, Lenghetti E et al. Management of fetal airway obstruction: an innovative strategy. *MCN Am J Matern Child Nurs* 2002;27:238-43.
- Quintero RA, Homsy Y, Bornick PW et al. In-utero treatment of fetal bladder-outlet obstruction by a ureterocele. *Lancet* 2001;357:1947-8.
- Tulzer G, Arzt W, Franklin RC et al. Fetal pulmonary valvuloplasty for critical pulmonary stenosis or atresia with intact septum. *Lancet* 2002;360:1567-8.
- Paek BW, Jennings RW, Harrison MR et al. Radiofrequency ablation of human fetal sacrococcygeal teratoma. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:503-7.
- Tsao K, Feldstein VA, Albanese CT et al. Selective reduction of acardiac twin by radiofrequency ablation. *Am J Obstet Gynecol* 2000;187:635-40.
- Gratacos E, Deprest J. Current experience with fetoscopy and the Eurofoetus registry for fetoscopic procedures. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;92:151-9.
- Gratacos E, van Schoubroeck D, Carreras E et al. Impact of laser coagulation in severe twin-twin transfusion syndrome on fetal Doppler indices and venous blood flow volume. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20:125-30.
- Evans MI, Harrison MR, Flake AW et al. Fetal therapy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2002;16:671-83.
- Flake AW. Surgery in the human fetus: the future. *J Physiol* 2003;547:45-51.