

# Forebyggelse af Rhesusimmunisering

## I. Teoretisk baggrund og imødegåelse af risiko i første halvdel af graviditeten

Professor Jørgen Falck Larsen, professor Johannes E. Bock & overlæge Jan R. Jørgensen

Amtssygehuset i Herlev, Gynækologisk-Obstetrisk Afdeling, H:S Rigshospitalet, Juliane Marie Centret, Obstetrisk Klinik, og Århus Universitetshospital, Skejby Sygehus, Klinisk Immunologisk Afdeling

### Resumé

Rhesusimmunisering forekommer stadig i Danmark hos ca. 100 gravide årligt. Heraf er halvdelen nye tilfælde. De godt 30 år gamle retningslinjer bør revurderes. Baseret på en kritisk litteraturgennemgang omtales den teoretiske baggrund og problemerne i første halvdel af graviditeten. Gode undersøgelser af mængden af føtomaternel blødning og risikoen for immunisering helt tidligt i graviditeten mangler. Ved sene aborter og ved invasive procedurer er der dog sandsynliggjort en væsentlig risiko. 50 µg anti-D-immunoglobulin vil være tilstrækkelig til at forhindre immunisering i første halvdel af graviditeten. Det anbefales at give 50 µg anti-D-immunoglobulin til ikkeimmuniserede Rhesus-negative kvinder ved ektopisk graviditet, spontan og provokeret abort, partiel mola samt ved invasive procedurer (chorion villus biopsi og amniocentese), når gestationsalderen er over otte uger.

Profylakse imod immunisering af Rhesus negative (RhD neg) gravide med dannelse af Rhesus antistoffet anti-D (anti-D) blev indført i Danmark i slutningen af 1969, idet anti-D immunoglobulin (IgG anti-D) skulle gives til alle RhD neg kvinder, som havde født et RhD pos barn eller havde haft en abort, hvis de ikke allerede havde dannet anti-D [1]. Indførelsen af Rhesusimmunoprophylaksen (Rh prof) medførte – ligesom i resten af verden – et stort fald i hyppigheden af hæmolytisk sygdom hos nyfødte (erythroblastosis foetalis). Rh prof har nu været anvendt i Danmark i mere end 30 år, og der kan derfor være grund til at revurdere de givne anbefalinger.

På trods af Rh prof registrerede man i perioden 1976-1981 gennemsnitlig ca. 40 nye Rh-immuniserede kvinder pr. år i Østdanmark [2]. Man indskærpede retningslinjerne og anbefalede anvendelse også ved ekstrauterin graviditet. Rh-immunisering forekommer dog stadig i Danmark. I 2001 behandlede man på de danske centre for svært Rh-immuniserede gravide 92 tilfælde heraf 41 gravide med ikke tidligere kendt IgG anti-D. Hos ni svært Rh-immuniserede kvinder var det nødvendigt det år at udføre et halvt hundrede intrauterine transfusioner. Antallet af Rh-immuniserede er formentlig en del

højere, idet en del let immuniserede ikke er blevet henvist til centrene.

Rh-immunisering af RhD neg kvinder – trods indførelse af Rh prof – kan skyldes: 1) manglende efterlevelse af de nuværende retningslinjer for Rh prof, 2) utilstrækkelig dosis af IgG anti-D ved større føtomaternelle blødninger (fmb), 3) fmb i kliniske situationer, som ikke er omfattet af de nuværende retningslinjer for Rh prof, 4) immunisering blandt tilflyttede Rh-neg kvinder, som har gennemgået en graviditet med et RhD pos foster/barn i et land, hvor man ikke anvender Rh prof, og 5) fejlbestemmelse af RhD-typen for mor eller barn.

Nogle af de kliniske situationer, der tænkes på i pkt. 3, er: ekstrauterin graviditet, amniocentese, chorion villus biopsi, udvendig vending af fosteret og den fmb, som uden kliniske tegn, forekommer i en betydelig del af graviditeterne især i sidste trimester. Med hensyn til disse indikationer er praksis blevet udviklet lidt forskelligt her i landet, og den adskiller sig på flere punkter fra de principper, man anvender i andre lande, f.eks. i Storbritannien og USA. (Tabel 1 og Tabel 1 i [5]). Med henblik på opdatering af anbefalingerne er der foretaget en kritisk gennemgang af de publikationer om emnet, der blev fundet via MEDLINE og gennem forskellige oversigtsartikler. Denne artikel omhandler nogle basale forhold og problemerne i første halvdel af graviditeten, mens en anden oversigtsartikel [5] omhandler sidste halvdel af graviditeten og fødslen.

### Immunisering

Immunisering af RhD neg gravide med dannelse af IgG anti-D forudsætter, at blodlegemer fra et RhD pos foster passerer over i moderen ved en fmb. Det mindste volumen blodlegemer, som er tilstrækkeligt til at fremkalde immunisering, kendes ikke med sikkerhed, men gentagne injektioner af 0,01 ml RhD pos blodlegemer på frivillige RhD neg forsøgspersoner har kunnet fremkalde immunisering [6].

### Risiko for fmb og immunisering i graviditeten

#### A. Normal graviditet

Selv i klinisk normale graviditeter kan der forekomme fmb gennem hele graviditeten, men hyppigst og i størst mængde i forbindelse med fødslen. Risikoen for en fmb afhænger af arealet og tykkelsen af »den placentare membran«, dvs. de celler og det bindevæv, der adskiller det føtale og det materielle kredsløb. Risikoen bliver større, når »membranen« bliver tyndere, og dens areal bliver større med stigende gestationsalder. *Bowman et al* [7] undersøgte 33 gravide hver anden uge gen-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

**Tabel 1.** Rhesus immunoprophylakse i første halvdel af graviditeten. Rekommandationer i Danmark, Storbritannien og USA.

Indikation	Nuværende dansk praksis	RCOG <sup>a</sup>	ACOG <sup>b</sup>
Spontan abort	300 µg anti-D-immunoglobulin (IgG anti-D)	≤12 uger uden evacuatio. Ingen. ≤12 uger + evacuatio 50 µg >12 uger: 50 µg IgG anti-D	50 µg IgG anti-D i første trimester. 300 µg IgG anti-D ved abort >12 uger
Blødning i første halvdel af graviditeten og abortus imminens	Ingen IgG anti-D	≤12 uger: ingen. Tæt op imod 12 uger anbefales 50 µg IgG anti-D, hvis der er kraftig blødning og smerter. >12 uger: 50 µg IgG anti-D og fortsætter blødningen, gentages IgG anti-D hver 6. uge.	»Many physicians do not routinely administer IgG anti-D with live embryo <12 wks«. Test for føtomaternel blødning (fmb). IgG anti-D, hvis fmb er betydelig.
Abortus provocatus	Kirurgisk: 300 µg IgG anti-D Medicinsk. Ingen specielle regler, forskellig praksis.	50 µg IgG anti-D uanset metode. Abortus provocatus >20 uger: se [3].	Som ved spontan abort.
Ekstrauterin graviditet	300 µg IgG anti-D	50 µg IgG anti-D	Ikke helt klart, formentlig som ved abort.
Mola	Ingen IgG anti-D	Ikke nævnt	»It seems reasonable to administer IgG anti-D« (formentlig som ved abort).
Chorion villus biopsi og amniocentese.	Lidt forskellig praksis i Danmark, oftest: ingen	50 µg IgG anti-D	Profylakse skal gives (formentlig som ved abort).

a) RCOG = Royal College of Obstetricians and Gynaecologists [3].

b) ACOG = American College of Obstetricians and Gynecologists [4].

nem graviditeten og fandt i første trimester en fmb på 0,03 ml føtale erythrocytter (FE) hos en kvinde (3%), i andet trimester hos fire kvinder (12%) alle med højst 0,06 ml FE, og i sidste trimester fandt man fmb hos 15 (46%). Jørgensen [8] undersøgte 381 førstegangsgravide, der fødte et AB0-forligeligt barn, og kunne påvise fmb hos 15%, 12%, 28%, 34% og 41% i henholdsvis femte, sjette, syvende, ottende og niende graviditetsmåned.

## B. Komliceret graviditet i første halvdel af graviditeten (≤20 uger)

### Spontan abort

Ved spontane aborter er fmb kun påvist i små mængder og ikke særlig hyppigt. Der er således i 55 tilfælde ikke målt fmb >0,05ml FE [8]. I et andet arbejde [9] fandt man fmb hos 6% af 166 tilfælde, men hos alle var det under 0,01 ml FE. I et tredje arbejde [10] havde 14% af 91 tilfælde en fmb på >0,01 ml FE.

På trods af den beskedne hyppighed og mængde af fmb inddebærer spontan abort dog en risiko for immunisering. Blandt RhD neg førstegangsfødende med et RhD pos barn var forekomsten af Rh-immunisering således 4%, hvis der var en tidligere graviditet med spontan abort, men kun 1%, hvis der ikke var en tidligere abort. Risikoen for immunisering ved spontan abort blev derfor skønnet at være 3-4% [11]. I et andet materiale var immuniseringsrisikoen også 3% blandt 98 RhD neg kvinder, som havde haft en spontan abort i første graviditet, og som i en følgende graviditet fødte et RhD pos barn [12].

Risikoen for immunisering ved tidlig abort må anses for at være ringe. RhD-antigenet er ganske vist udviklet på de føtale erythrocytter ved en gestationsalder på syv uger [13]. Mængden af FE ved en gestationsalder på otte uger er dog meget lille. Blodvolumen vil være ca. 0,2 ml (10% af vægten på ca. 2 g). Dertil kommer det føtale blod i navlesnor og placenta. Den totale mængde FE er således af en størrelsesorden (godt 0,1 ml

FE), som teoretisk kan immunisere [6], hvis alt føtalt blod passerer over til moderen, hvilket er usandsynligt. Ved en gestationsalder på otte uger og mindre er den teoretiske mulighed for immunisering således meget lille.

### Abortus imminens

I et arbejde fandt man fmb ≥0,5 ml FE hos 11% af 89 kvinder indlagt med abortus imminens og hos 4%, der havde en ukompliceret graviditet og samme gestationsalder [14]. I en auditundersøgelse af Rh-immuniseringer efter indførelsen af Rh prof [15] fandt man fire tilfælde, som havde haft abortus imminens i en forudgående graviditet.

### Ekstrauterin graviditet

Trods det lille blodvolumen hos fosteret ved ektopisk graviditet blev der blandt 40 laparoskopisk opererede fundet en fmb på >0,1 ml FE hos 10% [16]. Der foregår formentlig en let absorption af FE gennem mesotelet i peritonealkaviteten.

### Abortus provocatus

Flere forfattere angiver en betydelig risiko for fmb ved abortus provocatus. Publikationerne er vanskelige at vurdere og sammenfatte, dels fordi der er anvendt forskellige abort-metoder, dels fordi gestationsalderen ofte ikke er angivet.

Blandt 88 kvinder, hvor aborten blev udført med suge-metoden, fandt man kun to tilfælde med større fmb, og de var begge udført ved 13 uger [17]. I en dansk undersøgelse [8] blev der ikke fundet klinisk signifikant fmb hos kvinder, som fik udført vakuumaspiration i ottende og niende uge, hvorimod det forekom ved stigende gestationsalder. I samme undersøgelse påvistes der dog ved undersøgelse 6 mdr. og 12 mdr. senere antistof hos tre ud af 32 kvinder, selv om der hos de to ikke var påvist fmb ved indgrebet.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

*Queenan et al* [18] konkluderede på baggrund af egne undersøgelser og litteraturen (bl.a. *Jørgensen* [8]), at der var ca. 6% risiko for immunisering efter abortus provocatus, og at der derfor bør gives immunoprofylakse. De anbefaler det især ved abortus provocatus ved gestationsalder over seks uger, uden at dette dog begrundes.

*Medicinsk induceret abort*

*Urquhart & Templeton* [19] undersøgte 20 kvinder, som fik foretaget »medicinsk abort« (mifepriston og prostaglandin) for alfa-fetoprotein (M-AFP) som udtryk for fmb før indtagelse af mifepriston, 48 t senere, umiddelbart før indtagelse af prostaglandin, samt 4 t efter indtagelse af prostaglandin. Der var ingen stigning efter indtagelse af mifepriston, men 4 t efter indtagelse af prostaglandin var der en stigning på  $\geq 25\%$  i M-AFP hos tre kvinder (15%). I en kontrolgruppe, som fik foretaget »kirurgisk« abort ved samme gestationsalder, fandt man en 25%’s stigning hos 12 (60%). Stigningen i M-AFP er ikke forsøgt omregnet til størrelsen af en fmb. Selv om forekomsten af fmb således var mindre ved medicinsk abort (15%) end ved kirurgisk abort (60%) og risikoen for Rh-immunisering derfor må forventes at være tilsvarende mindre, fandt forfatterne det alligevel indiceret, at give Rh prof ved »medicinsk abort« i tilslutning til indførelse af prostaglandinvagitoriet.

*Mola hydatidosa*

Risiko for fmb ved partiel mola kan sidestilles med risikoen ved spontan abort. Ved total mola er der intet føtalt kar-system.

*Chorion villus biopsi*

Mængden af fmb blev vurderet ud fra stigningen i M-AFP på 161 kvinder, som fik foretaget transcervikal (TC)-Chorion villus biopsi (CVS). 49% havde en stigning i M-AFP, men ingen havde dog en påviselig fmb ved undersøgelse med en Kleihauer-test [20]. *Smidt-Jensen & al* [21] undersøgte 2.700 gravide, som fik foretaget transabdominal (TA)-CVS og fandt, at 18% havde en stigning i M-AFP svarende til en fmb på 0,05-1 ml FE.

I et randomiseret forsøg med RhD neg gravide, som fik udført CVS, og som fødte et RhD pos barn, fik 75 gravide 50 µg IgG anti-D [22]. Af disse blev to Rh-immuniseret. En kontrolgruppe på 74 fik ikke Rh prof, og blandt disse blev en Rh-immuniseret. Materialet var nok for lille til at vise, om der var sikker forskel på de to grupper.

*Amniocentese i andet trimester*

Ved amniocentese i andet trimester fik 21% en stigning i M-AFP [23] som udtryk for en fmb. Ved undersøgelse af 20 kvinder 30 min efter 26 amniocenteser havde fire en fmb på 0,25-5 ml FE [24]. *Bowman & Pollack* [25] målte fmb ved 974 amniocenteser i andet trimester. Ved sammenligning med en kontrolgruppe på 5.688 gravide, som ikke havde fået foretaget

amniocentese, beregnede de, at fmb på mere end 0,1, 1 og 10 ml FE forekommer hos henholdsvis 2,6%, 1,6% og 0,2% efter amniocentese. *Brogaard Hansen et al* [26] påviste fmb på 0,05-0,25 ml FE ved 8% af 101 amniocenteser.

Rh-immunisering efter amniocentese er påvist hos henholdsvis 1,5% [27], 2,5% [28], 3-4% [29] og 5,4% [30]. Ved bedømmelse af risiko for immunisering efter amniocentese, skal immuniseringsrisikoen i graviditeter uden invasive procedurer trækkes fra. Den er på 1-2%, hvorfor den øgede risiko pga. amniocentese må være af størrelsesordenen et par procent.

**Diskussion og konklusioner**

Rh prof kan effektivt reducere risikoen for Rh-immunisering som følge af fmb fra et RhD pos foster. Virkningen ved fødslen er veldokumenteret, mens der mangler kontrollerede undersøgelser af værdien ved anvendelsen ved normale og komplicerede graviditeter. Risikoen ved anvendelsen af IgG anti-D er meget lille. Da IgG anti-D er fremstillet ud fra anti-D-holdigt humant plasma, drejer det sig dels om anafylaktiske reaktioner (ca. 1:10.000 injektioner [31]) og dels om smitte med virus. Et IgG anti-D-præparat, som ikke var fremstillet korrekt, gav således anledning til smitte med hepatitis C-virus [32]. National Institute for Clinical Excellence (NICE) [33] anslår risikoen for smitte til at være mindre end 1:1 mio. injektioner. Denne lille risiko kunne berettiggende det synspunkt, at IgG anti-D bør gives i alle situationer, hvor det ikke overbevisende er vist, at det er unødvendigt. I overvejelserne vedrørende anvendelsen bør dog også medtages problemer med at fremskaffe tilstrækkelige mængder, etiske problemer ved produktionen, samt de økonomiske aspekter. IgG anti-D fremstillet ved gen-teknologi er ikke kommercielt tilgængelig endnu, og når det bliver det, vil det sandsynligvis blive langt dyrere end det biologisk fremstillede. Rh prof bør derfor – ligesom andre lægemidler – gives på basis af velbegrundede overvejelser vedrørende indikationen (*clinical evidence*). Resultatet af en litteraturgennemgang vedrørende brug af Rh prof i første del af graviditeten er resumeret i **Figur 1** (indikationer) og anbefalinger i **Figur 2**.

**Dosis af IgG anti-D ved Rh-prof****i første halvdel af graviditeten ( $\leq 20$  uger)**

Størrelsen af den dosis IgG anti-D, som er lige netop tilstrækkelig til at hindre immunisering, kendes kun delvist. Forsøg med immunisering af frivillige [34, 35] viste, at 20 µg IgG anti-D var tilstrækkelig til at hindre, at 1 ml RhD pos erythrocytter fremkaldte en immunisering. En WHO-arbejdsgruppe [36] har dog anbefalet, at man for en sikkerheds skyld anvender en dosis på 25 µg IgG anti-D pr. ml FE. 50 µg IgG anti-D hindrer således immunisering af en fmb på op til 4 ml føtalt blod (2 ml FE). Der er ikke beskrevet blødninger på mere end 2 ml FE i første halvdel af graviditeten selv ved komplikationer. I Storbritannien (Tabel 1) anbefales det at anvende 50 µg indtil 20 uger, men kun hvis der foretages et operativt indgreb

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

**1. Problemstilling**

De danske Rh-centre oplyser, at der – på trods af Rh-profylakse – i året 2001 forekom 92 graviditeter med Rh-immunisering, heraf 41 nye tilfælde. Der blev foretaget et halvt hundrede intrauterine transfusioner til fostre hos ni Rh-immuniserede mødre [3]. Antallet af immuniserede er formentlig en del større, idet ikke alle let immuniserede er blevet henvist til Rh-centrene [4].

**2. Rh-immunisering**

- Den mindste mængde, der kan fremkalde immunisering, kendes ikke, men hos frivillige forsøgspersoner forekom immunisering ved gentagne injektioner med 0,01 RhD pos blodlegemer [3].
- Risiko for immunisering  $\leq 8$  uger er ikke vurderet i en klinisk, kontrolleret undersøgelse, men den må være lille pga. det lille volumen føtale erythrocytter (FE), hvorfor nogle mener, at anti-D-immunoglobulin (IgG anti-D) kan undlades [4].

**3. Forebyggelse af Rh-immunisering**

- Rh-immunisering kan effektivt hindres med IgG anti-D (2a).
- 25  $\mu$ g IgG anti-D hindrer immunisering med 1 ml FE (2a, 4).

**4. Abortus spontaneus**

Ved spontan abort taget under et er risikoen for immunisering 2-3% (2a).

- Det har været påstået, at et indgreb (f.eks. evacuatio) forøger risiko for immunisering (4).
- Risiko for immunisering  $\leq 8$  uger er ikke vurderet i en klinisk, kontrolleret undersøgelse, men den må være meget lille pga. det lille volumen FE, hvorfor nogle mener, at IgG anti-D kan undlades (4).

**5. Abortus imminens**

Føtomaternelle blødninger (fmb) over 0,5 ml FE er påvist hos 11% mod hos 4% i en kontrolgruppe (4).

**6. Ekstrauterin graviditet**

Fmb over 0,1 ml FE er påvist hos 10% efter laparoskopisk fjernelse (3).

**7. Abortus provocatus, »kirurgisk«**

- Fmb over 0,5 ml FE er ikke beskrevet (2b).
- Risiko for immunisering anslås generelt til at være ca. 6% (3, 4).
- Risiko for immunisering  $\leq 8$  uger er ikke vurderet i en klinisk, kontrolleret undersøgelse, men den må være meget lille pga. det lille volumen FE, hvorfor nogle mener, at IgG anti-D kan undlades (4).

**8. Abortus provocatus, »medicinsk«**

Der er fundet en stigning i M-AFP som udtryk for fmb i nogle tilfælde, men ikke så hyppigt ved »kirurgisk abort«. Fmb er ikke kvantificeret i disse tilfælde (4).

**9. Chorion villus biopsi (CVS)**

Der er fundet en stigning i M-AFP svarende til en fmb på over 0,05 ml FE hos 18% (2a).

**10. Amniocentese i andet trimester**

Fmb af betydning forekommer hos nogle procent medførende Rh-immunisering hos et par procent (2b, 3).

**Kategorier af videnskabelig evidens.**

- Evidens fra metaanalyse af randomiserede, kontrollerede undersøgelser.
- Evidens fra mindst en randomiseret, kontrolleret undersøgelse.
- Evidens fra mindst en kontrolleret undersøgelse uden randomisering.
- Evidens fra en anden kvasiexperimentel undersøgelse.
- Evidens fra deskriptive undersøgelser, f.eks. casekontrolundersøgelser, korrelationsundersøgelser.
- Evidens fra ekspertkomitéer, vellestimerede autoriteter, enkelttilfælde og små serier.

**Figur 1.** Konklusioner vedrørende Rh-immunisering og Rh-profylakse i første halvdel af graviditeten.

**1. Dosis**

Generelt anbefales det i første halvdel af graviditeten at give 50  $\mu$ g anti-D-immunoglobulin (IgG anti-D), som vil hindre immunisering med 2 ml føtale erythrocytter (FE).

Ved mistanke om større føtomaternelle blødninger (fmb) i usædvanlige tilfælde i slutningen af andet trimester, bør fmb kvantiteres.

Overstiger fmb 2 ml FE, suppleres dosis af anti D med 25  $\mu$ g for hver ml FE overstiger 4 ml (C, D).

**2. Abortus spontaneus, abortus provocatus (uanset metode) og ekstrauterin graviditet**

- $\leq 8$  uger: IgG anti-D skønnes ikke nødvendigt (D).
- Ni uger eller senere: Der bør anvendes Rh prof (B, C).

**3. Abortus imminens**

Det anses generelt ikke for nødvendigt at give Rh prof (D).

Ved betydelig vaginalblødning undersøges for fmb, og der bør anvendes Rh prof ved påvist fmb (D).

**4. Mola hydatidosa**

- Ved total mola hydatidosa er Rh prof ikke nødvendig (D).
- Ved blødning fra en partiel mola, bør der gives Rh prof som ved spontan abort (D).

**5. Invasive procedurer (chorion villus biopsi og amniocentese)**

Der bør anvendes Rh prof (B, D).

**Styrke af anbefalingerne:**

- Baseret på kategori 1a eller 1b-evidens.
- Baseret på kategori 2a eller 2b-evidens.
- Baseret på kategori 3-evidens eller ekstrapoleret fra kategori 1- eller 2-evidens.
- Baseret på kategori 4-evidens eller ekstrapoleret fra kategori 1-, 2- eller 3-evidens.

**Figur 2.** Anbefalinger vedrørende Rh-profylakse i første del af graviditeten.

(evacuatio). Det begrundes i rekommandationerne [37] med, at fmb kun optræder efter en udskrabning [8, 9]. De pågældende arbejder er dog næppe tolket helt korrekt, idet det tværtimod er vist [9], at der forekom fmb ved abort, før der blev foretaget noget indgreb. I USA. anbefaler man også at give 50  $\mu$ g i første trimester (Tabel 1). Vi vil derfor anbefale, at man også i Danmark generelt anvender en dosis på 50  $\mu$ g i stedet for den hidtil anvendte på 300  $\mu$ g. I slutningen af første halvdel af graviditeten kan der teoretisk forekomme en fmb, som er større end 2 ml FE. Har man mistanke om en stor fmb, bør denne kvantificeres, og der bør om nødvendigt gives mere IgG anti-D.

**Indikationer for anvendelse af Rh prof i første halvdel af graviditeten***Spontan abort*

Ved spontan abort ses hyppigt fmb, og der er generelt ca. 3% risiko for immunisering. Det er derfor indiceret at give immunoproylakse. Det kan dog diskuteres, om det er nødvendigt ved helt tidlige aborter, dvs. i de første otte uger. Dette spørgsmål er for nylig blevet behandlet i en svensk oversigtsartikel [38], hvori man konkluderede, at der mangler data som retfærdiggør, at mange kvinder, som har gennemgået en tidlig abort, får tilført fremmed immunoglobulin. I Sverige har der siden begyndelsen af 1990'erne været en tendens til, at man

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

ikke har anvendt IgG anti-D ved tidlige aborter. Messeter [39] fandt alligevel ingen stigning i antallet af Rh-immuniserede kvinder og konkluderede derfor, at Rh-profylakse til denne gruppe kvinder er unødvendig. I 1997 udsendte Socialstyrelsen i Sverige – efter en konkret klagesag – nye retningslinjer, efter hvilke der ikke skulle gives IgG anti-D ved aborter før tiende graviditetsuge, medmindre der blev foretaget evacuatio [39]. Denne anbefaling blev dog trukket tilbage i 2000 efter kritik, hvorefter Socialstyrelsen meddelte, at den fremover ikke ville komme med bindende anbefalinger [40]. Selv om der mangler undersøgelser, som viser, at Rh-immunisering ikke kan forekomme efter meget tidlige aborter, er den maksimalt mulige fmb så lille, at det forekommer helt usandsynligt, at den vil fremkalde immunisering. Vi vil derfor mene, at det er forsvarligt at undlade anvendelsen af Rh prof ved en gestationsalder på otte uger eller mindre.

*Abortus imminens*

Fmb er påvist ca. dobbelt så hyppigt som i et kontrolmateriale, men en øget risiko for immunisering er ikke påvist med sikkerhed [14]. I de britiske retningslinjer [3] anbefaler man at give IgG anti-D ved en gestationsalder på over 12 uger og at gentage profylaksen hver sjette uge, hvis blødningen fortsætter. I Danmark har det hidtil været praksis ikke at anvende Rh prof. Vi finder ikke grund til at ændre denne praksis.

*Mola hydatidosa*

Der er ikke dokumentation for, at der er en øget risiko for immunisering ved komplet mola, hvor der ikke er et føtalt kredsløb. Det har heller ikke været praksis i Danmark, at anvende Rh prof i disse tilfælde. Ved en partiel mola kan der være et foster, og dermed en risiko for fmb. Det vil derfor være logisk i disse sjældne tilfælde at anvende samme retningslinjer som ved spontan abort.

*Ektopisk graviditet*

Der er påvist fmb ved ektopisk graviditet. Da der let kan absorberes FE fra peritonealkaviteten, vil der teoretisk være en større risiko for immunisering ved ektopisk graviditet end ved abort ved samme gestationsalder. Vi finder dog – af samme grund som ved abort – at IgG anti-D er unødvendigt ved en gestationsalder på  $\leq 8$  uger.

*Abortus provocatus*

Næsten alle publikationer omhandler fmb og immunisering efter de »klassiske« eller »kirurgiske« former for induceret abort, hvor Rh-immunisering er påvist hos godt 5% med stigende risiko ved større gestationsalder. Selv om flere af undersøgelserne er udført på kvinder, der fik udført abort i andet trimester, bør det dog stadig anbefales at give Rh prof, når der anvendes »klassiske« metoder til abortus provocatus ved en gestationsalder på ni uger eller derover.

I de senere år er en stigende andel af de provokerede abor-

ter blevet udført efter den »medicinske« metode, som dels udføres meget tidligt, og dels i langt de fleste tilfælde kan udføres uden kirurgisk indgreb. Man må derfor forvente, at fmb forekommer sjældent og i meget ringe omfang. At fmb kan forekomme, er vist i et enkelt arbejde, hvor gestationsalderen dog ikke blev oplyst, og fmb blev ikke kvantificeret [19]. Vi mener – ud fra den samme begrundelse som ved spontan abort – at IgG anti-D er unødvendig ved en gestationsalder på otte uger eller mindre.

*Invasive diagnostiske procedurer på gravide (CVS og amniocentese)*

Efter CVS er der påvist fmb på  $\geq 0,05$  ml FE hos ca. 18% [21], en mængde, som kan fremkalde immunisering. Efter amniocentese i andet trimester er fmb  $> 0,05$  ml FE påvist hos 3-8% [25, 26], og immunisering hos et par procent ud over den normale forekomst. Vi må derfor anbefale at anvende Rh prof ved disse diagnostiske undersøgelser.

Korrespondance: Jørgen Falck Larsen, Mortonsvej 11, 2.tv., DK-2800 Kgs. Lyngby. E-mail: falcklarsen@dadlnet.dk

Antaget: 3. juni 2004

Interessekonflikter: Ingen angivet

Artiklen er baseret på en kritisk gennemgang af ca. 150 publikationer. En komplet liste kan fås fra forf.

**Litteratur**

1. Meddelelse af 6.XI.1969 fra Sundhedsstyrelsen til landets læger og sygehuse angående behandling af Rhesus-negative kvinder med anti-D immunoglobulin. Ugeskr Læger 1969;131:1968.
2. Tabor A, Bock JE, Jacobsen JC. Rhesus-immunisering. Ugeskr Læger 1982;144:3093-5.
3. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Use of Anti-D Immunoglobulin for Rh prophylaxis. Green Top Guidelines. Revised May 2002. [www.rcog.org.uk/guidelines/](http://www.rcog.org.uk/guidelines/) maj 2004.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) Practice Bulletin: Prevention of Rh D alloimmunization. May 1999. Intern J Gynecol Obstet 1999;66:63-70.
5. Falck Larsen J, Bock JE, Jørgensen J. Forebyggelse af rhesus-immunisering. II. Imødegåelse af risiko i anden halvdel af graviditeten. Ugeskr Læger 2004;166:000000000.
6. Jakobowicz R, Williams L, Silberman F. Immunization of Rh-negative volunteers by repeated injections of very small amounts of Rh-positive blood. Vox Sang 1972;23:376-81.
7. Bowman JM, Pollock JM, Penston LE. Fetomaternal transplacental hemorrhage during pregnancy and after delivery. Vox Sang 1986;51:117-21.
8. Jørgensen J. Foeto-maternal blødning [disp]. Århus: eget forlag, 1976.
9. Matthews CD, Matthews AEB. Transplacental haemorrhage in spontaneous and induced abortion. Lancet 1969;i:694-5.
10. Murray S, Barron SL, McNay RA. Transplacental haemorrhage after abortion. Lancet 1970;i:631-4.
11. Freda VJ, Gorman JG, Galen RS et al. The treat of Rh immunisation from abortion. Lancet 1970;ii:147-8.
12. Queenan JT, Gadow EC, Lopes AC. Role of spontaneous abortion in Rh immunization. Am J Obstet Gynecol 1971;110:128-30.
13. Bergstrom H, Nilsson LA, Nilsson L et al. Demonstration of Rh antigens in a 38-day-old fetus. Am J Obstet Gynecol 1967;99:130-3.
14. Von Stein GA, Munsick RA, Stiver K et al. Fetomaternal hemorrhage in threatened abortion. Obstet Gynecol 1992;79:383-6.
15. McSweeney E, Kirkham J, Vinall P et al. An audit of anti-D sensitisation in Yorkshire. Br J Obstet Gynaecol 1998;105:1091-4.
16. Liedholm P. Feto-maternal haemorrhage in ectopic pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand 1971;50:367-8.
17. Voigt JC, Britt RP. Feto-maternal haemorrhage in therapeutic abortion. BMJ 1969;4:395-6.
18. Queenan JT, Kubarych SF, Shah S et al. Role of induced abortion in rhesus immunisation. Lancet 1971;1:815-7.
19. Urquhart DR, Templeton A. Reduced risk of isoimmunisation in medical abortion. Lancet 1990;335:914.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

20. Warren RC, Butler J, Morsman JM et al. Does chorionic villus sampling cause fetomaternal haemorrhage? *Lancet* 1985;1:691.
21. Smidt-Jensen S, Philip J, Zachary JM et al. Implications of maternal serum alpha-fetoprotein elevation caused by transabdominal and transcervical CVS. *Prenat Diagn* 1994;14:35-45.
22. Smidt-Jensen S, Bock JE. Chorionic villus sampling and rhesusimmunization. I. Marec M, Ferguson-Smith MA, eds. *Proceeding Conference on Early Fetal Diagnosis: Recent progress and public health implications*. Prague: Karolinum-Charles University Press, 1992:166-9.
23. Thomsen SG, Isager-Sally L, Lange AP et al. Elevated maternal serum alpha-fetoprotein caused by midtrimester amniocentesis: a prognostic factor. *Obstet Gynecol* 1983;62:297-300.
24. Blajchman MA, Maudsley RF, Uchida I et al. Diagnostic amniocentesis and fetal-maternal bleeding. *Lancet* 1974;1:993-4.
25. Bowman JM, Pollock JM. Transplacental fetal hemorrhage after amniocentesis. *Obstet Gynecol* 1985;66:749-54.
26. Hansen KB, Nussler E, Jørgensen J. Komplikationer ved amniocentese i 2. trimester. *Ugeskr Læger* 1980;142:760-2.
27. Tabor A, Jerne D, Bock JE. Incidence of rhesus immunisation after genetic amniocentesis. *BMJ (ClinResEd)* 1986;293:533-6.
28. Golbus MS, Stephens JD, Cann HM et al. Rh isoimmunization following genetic amniocentesis. *Prenat Diagn* 1982;2:149-56.
29. Murray JC, Karp LE, Williamson RA et al. Rh isoimmunization related to amniocentesis. *Am J Med Genet* 1983;16:527-34.
30. Hill LM, Platt LD, Kellogg B. Rh sensitization after genetic amniocentesis. *Obstet Gynecol* 1980;56:459-61.
31. Queenan JT, Schneider J. Practical clinical aspects of Rh-prophylaxis. *J Perinat Med* 1973;1:223-34.
32. Power JP, Davidson F, O'Riordan J et al. Hepatitis C infection from anti-D immunoglobulin. *Lancet* 1995;346:372-3.
33. National Institute for Clinical Excellence, U. K. Guidance on the use of routine antenatal anti-D prophylaxis for RhD-negative women. Technical Appraisal No. 41. May 2002. [www.nice.org.uk/maj](http://www.nice.org.uk/maj) 2004.
34. Pollack W, Ascari WQ, Kochesky RJ et al. Studies on Rh prophylaxis. 1. Relationship between doses of anti-Rh and size of antigenic stimulus. *Transfusion* 1971;11:333-9.
35. Pollack W, Ascari WQ, Crispen JF et al. Studies on Rh prophylaxis. II. Rh immune prophylaxis after transfusion with Rh-positive blood. *Transfusion* 1971;11:340-4.
36. WHO. Prevention of Rh-sensitization. Technical Report Series 468. Geneva: WHO, 1971.
37. Lee D, Contreras M, Robson SC et al. Recommendations for the use of anti-D immunoglobulin for Rh prophylaxis. British Blood Transfusion Society and the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Transfus Med* 1999;9:93-7.
38. Fiala C, Fux M, Gemzell Danielsson K. Rh-prophylaxis in early abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003;82:892-903.
39. Messeter L. Rh-prophylax eller ej? *Läkartidningen* 2000;97:6030-3.
40. Lind J. Ingen nye råd om Rh-immunisering. *Läkartidningen* 2000;97:1011.

# Forebyggelse af Rhesusimmunisering

## II. Imødegåelse af risiko i sidste halvdel af graviditeten og ved fødslen

Professor Jørgen Falck Larsen, professor Johannes E. Bock & overlæge Jan R. Jørgensen

Amtssygehuset i Herlev, Gynækologisk-Obstetrisk Afdeling, H:S Rigshospitalet, Juliane Marie Centret, Obstetrisk Klinik, og Århus Universitetshospital, Skejby Sygehus, Klinisk Immunologisk Afdeling

### Resumé

Baseret på en kritisk litteraturgennemgang omtales problemerne ved fødslen og i sidste halvdel af graviditeten. Selv i ukomplicerede graviditeter ses immunisering i de sidste måneder hos 1,1-1,8%. Denne risiko kan reduceres ved antenatal profylakse, hvorfor dette anbefales til alle Rhesus negative gravide i form af to injektioner a 100 µg anti-D-immunoglobulin (IgG anti-D) ved 28 og 34 (35) uger. Ved 99% af fødslerne vil 100 µg IgG anti-D være tilstrækkeligt til at forhindre immunisering. Det anbefales derfor, at dosis reduceres fra 300 µg til 100 µg IgG anti-D under forudsætning af en kvantitativ måling af en eventuel føto-maternel blødning (fmb). Hvis der findes en fmb på over 4 ml føtale erythrocytter, skal der gives yderligere IgG anti-D. Der kan ses signifikant fmb ved vending af fosteret, abdominale traumer og amniocentese. Udvendig vending af fosteret, amniocentese og kordocentese bør kun udføres på stærk indikation, og i så fald skal der gives 100 µg IgG anti-D, hvilket også bør overvejes ved abdominale traumer.

I første del af oversigten om forebyggelse af Rhesus (Rh)-immunisering [1] nævnes det, at der efter indførelsen af Rhesus profylakse (Rh prof) stadig forekommer mindst et halvt hundrede nye tilfælde om året af Rh-immunisering hos gravide i Danmark. De nuværende retningslinjer – som er over 30 år gamle – bør derfor gennemgås kritisk med henblik på, om det er muligt at forbedre profylaksen. Første artikel omhandler basale overvejelser og forebyggelse af immunisering i første halvdel af graviditeten. Denne artikel omhandler forebyggelse i sidste halvdel af graviditeten og ved fødslen.

### Risiko for Rh-immunisering ved fødslen

Den største risiko for immunisering optræder i tilslutning til fødslen. *Bowmann et al* [2] fandt føtomaternel blødning (fmb) hos 64%. Han anslog også [3], at uden Rh prof vil ca. 16% af de Rhesus negative (RhD neg) kvinder, som føder et RhD pos barn med en AB0-forligelig blodtype, blive immuniseret.

Indførelsen af anti-D-immunoglobulin (IgG anti-D) til RhD neg kvinder, som føder RhD pos børn, reducerede dramatisk antallet af immuniserede. Der er derfor ingen tvivl om, at Rh prof virker [4]. Der er imidlertid internationalt stor forskel på, hvilken dosis IgG anti-D, der anvendes (**Table 1**). I Danmark og i USA [7] har man anvendt 300 µg. I Storbritannien har man kun anvendt 100 µg. I et kontrolleret klinisk forsøg med ca. 2.000 RhD neg førstegangsfødende, som fødte et RhD pos