

## 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, Crispin 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 førstegangs fødende, som fødte et RhD pos

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

**Tabel 1.** Rh-profylakse ved fødslen og i sidste del af graviditeten i Danmark, Storbritannien og USA.

Indikation	Nuværende dansk praksis	RCOG <sup>a, b</sup>	ACOG <sup>c</sup>
Partus	300 µg anti-D-immunoglobulin (IgG anti-D) snarest og senest 72 timer efter fødslen	»At least 50 iu (100 µg) IgG anti-D within 72 hours following the delivery«. Test for føto-maternel blødning (fmb). Hvis denne er >4 ml gives yderligere IgG anti-D	300 µg IgG anti-D snarest og senest 72 timer efter fødslen. Test for fmb. Hvis den viser betydelig mængde, skal der gives yderligere IgG anti-D
Rutinemæssig IgG anti-D i slutningen af graviditeten til alle ikke-immuniserede RhD neg gravide	Ingen IgG anti-D	100 µg IgG anti-D ved 28 uger og 100 µg IgG anti-D ved 34 uger til alle RhD neg gravide (Hvis er den nyfødte er RhD pos gives der desuden de sædvanlige 100 µg IgG anti-D ved fødslen)	300 µg IgG anti-D ved 28 uger til alle RhD neg. gravide. Hvis kvinden ikke har født 12 uger senere, skal der gives endnu en dosis på 300 µg IgG anti-D (Hvis den nyfødte er RhD pos gives de sædvanlige 300 µg IgG anti-D ved fødslen).
Abortus provocatus >20 uger	300 µg IgG anti-D	100 µg IgG anti-D	300 µg IgG anti-D
Føtus mortuus	300 µg IgG anti-D ved fødslen	100 µg IgG anti-D Test for fmb, se under partus	300 µg IgG anti-D + test for fmb for at afgøre, om mere IgG anti-D er nødvendig
Blødning i tredje trimester	Ingen IgG anti-D	100 µg IgG anti-D Test for fmb, se under partus	Test for fmb. Evt. IgG anti-D, hvis fmb er betydelig
Abdominalt traume	Ingen IgG anti-D	100 µg IgG anti-D Test for fmb, se under partus	Rutine antenatal profylakse skal gives. Test for fmb for at vurdere, om IgG anti-D-dosis er tilstrækkelig
Amniocentese i sidste halvdel af graviditeten	Forskellig praksis, oftest ingen IgG anti-D	100 µg IgG anti-D Test for fmb, se under partus	Lidt uklart, formentlig 300 µg IgG anti-D
Blodprøver fra fosteret	Ingen IgG anti-D	100 µg IgG anti-D Test for fmb, se under partus	Lidt uklart, formentlig 300 µg IgG anti-D
Udvendig vending af fosteret	Forskellig praksis, oftest ingen IgG anti-D	100 µg IgG anti-D Test for fmb, se under partus	»Profylakse bør overvejes«

a) Royal College of Obstetricians and Gynaecologists [5]. Dosis er i anbefalingerne opgivet i iu (international units), hvor 1 iu svarer til 0,5 µg anti-D.

b) Guidance on the use of routine antenatal anti-D prophylaxis for RhD-negative women [6].

c) American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) [7].

barn, sammenlignedes effekten af doser af IgG anti-D på henholdsvis 200 µg, 100 µg, 50 µg og 20 µg. Seks måneder efter fødslen var der henholdsvis 0,22%, 0,23%, 0,44% og 1,35% immuniserede i de fire grupper. I slutningen af næste graviditet var der blandt ca. 200 kvinder i hver gruppe henholdsvis 1,5%, 1,1%, 1,5% og 2,9% immuniserede. Selv om der ikke var signifikant forskel i immuniseringsrisikoen i de fire grupper, blev det konkluderet, at 20 µg er en suboptimal dosis, men at 100 µg er tilstrækkeligt [8]. Samme konklusion findes i en Cochrane-analyse [4] og i et referat fra den internationale McMaster-konference om Rh prof [9].

Virkningen af den anvendte dosis vil afhænge af størrelsen af en eventuel fmb. En dosis på 20 µg vil formentlig beskytte ved en fmb på ca. 1 ml føtale RhD pos erythrocytter (FE) [10]. WHO har dog for en sikkerheds skyld anbefalet at anvende 25 µg anti D pr. ml FE [11]. Da der kun ved ca. 1% af fødslerne forekommer en fmb på  $\geq 3$  ml FE, og kun hos 0,3% er fmb på  $\geq 10$  ml FE, vil en dosis på 100 µg, som beskytter ved blødning på op til 4 ml FE, således være tilstrækkelig i mere end 99% af tilfældene [11].

En dosis på 300 µg, som anvendes i Danmark, vil beskytte ved fmb på op til ca. 12 ml FE. Zipursky [12] observerede en fmb på over 30 ml (15 ml FE) ved godt en halv procent af fødslerne. Det vil sige, at selv om man anvender 300 µg anti-D, vil det være utilstrækkeligt i nogle få tilfælde. Ud fra det kli-

niske forløb af fødslen kan man ikke forudsige, i hvilke tilfælde der vil forekomme en særlig stor fmb [13]. For at øge sikkerheden af profylaksen måler man derfor i nogle lande størrelsen af fmb hos alle RhD neg mødre, der føder et RhD pos barn [5, 7].

I de fleste kliniske forsøg, hvor man har vist effekt af IgG anti-D givet ved fødslen, har man givet injektionen inden 72 timer efter barnets fødsel [4]. Når immuniseringen er begyndt, kan den ikke standses igen. Hvor mange timer, der går, inden den immunologiske proces går i gang, vides ikke med sikkerhed. IgG anti-D bør derfor gives så hurtigt som muligt efter fødslen, dvs. så snart man har konstateret, at barnet er RhD pos.

#### Rutinemæssig Rh prof i sidste del af graviditeten til alle RhD neg kvinder, som ikke er immuniseret

Selv i graviditeter, som tilsyneladende forløber helt ukompliceret, kan der forekomme en fmb, hvis størrelse og hyppighed stiger med gestationsalderen. Det skønnes, at fmb i sidste del af graviditeten giver anledning til Rh-immunisering hos omkring 1,1-1,8% [3]. Da påvirkningen af immunapparatet i disse tilfælde er begyndt op til flere uger inden fødslen, vil IgG anti-D ved fødslen ikke kunne hindre immunisering. Internationalt har dette problem været diskuteret i mere end 30 år, bl.a. på McMaster-konferencen i 1977 [9]. Bowman et al [14] kunne

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

ved at give injektioner af IgG anti-D ved 28 uger og 34 uger reducere hyppigheden af immunisering under graviditeten væsentligt (fra 1,8% til 0,07%). Resultaterne af en dansk, randomiseret undersøgelse [15] tydede også på en positiv effekt af antenatal profylakse. I store veltilrettelagte, kontrollerede forsøg har man bekræftet værdien af antenatal profylakse [16-18].

Rutinemæssig Rh prof i sidste halvdel af graviditeten udføres enten 1) ved injektion af 300 µg IgG anti-D ved en gestationsalder på 28 uger, eller 2) ved to injektioner a 100 µg IgG anti-D ved henholdsvis 28 uger og 34 uger. I de kliniske undersøgelser med metode 1) er der anvendt »historiske« kontrolgrupper, mens metode 2) er gennemprøvet i randomiserede undersøgelser. Problematikken omkring antenatal profylakse blev behandlet ved et symposium i Edinburgh i 1997 [19]. I en Cochrane-analyse [20] konkluderede man bl.a., at man med metode 2) ville reducere risikoen for Rh-immunisering under graviditeten hos førstegangsfødende fra omkring 1,5% til 0,2%. Rutinemæssig forebyggelse med antenatal Rh prof anbefales i USA og Storbritannien (Tabel 1) samt i en netop udsendt ny rekommandation i Canada [21].

### Komplikationer og procedurer, som kan medføre en øget risiko for Rh-immunisering i sidste halvdel af graviditeten

#### Foetus mortuus

Intrauterin fosterdød kan skyldes en stor fmb. *Owen et al* [22] undersøgte 66 kvinder for fmb før fødsel af et intrauterint dødt barn. Hos 27, hvor man ikke havde nogen umiddelbar forklaring på den intrauterine død, var der hos tre (11%), alle tæt ved terminen, en massiv fmb på henholdsvis 91 ml, 171 ml og 209 ml FE, mens dette ikke forekom hos de resterende 39. Forfatterne konkluderede, at fmb er sjældent ved intrauterin fosterdød, og at selve dødfødslen ikke giver nogen øget risiko. Alligevel anbefalede de, at man udfører en kvantitativ undersøgelse for fmb. *Laube & Schaubberger* [23] fandt en fmb på henholdsvis 147 ml, 190 ml, 216 ml og 240 ml føtalt blod i fire ud af 29 tilfælde af intrauterin fosterdød (14%).

#### Abdominaltraumer

*Goodwin & Breen* [24] undersøgte 205 kvinder efter et abdominalt traume i sidste del af graviditeten og fandt signifikant flere med fmb (18 ud af 205 = 9%) end i en kontrolgruppe (to ud af 110 = 2%). Den fmb var kun på 2,5-15 ml, når fosteret overlevede, mens den var større i tilfælde med fosterdød, hvor to havde en fmb på >30 ml helblod (15 ml FE).

#### Amniocentese i sidste halvdel af graviditeten

*Blajchmann et al* [25] undersøgte 113 gravide, der fik udført amniocentese i sidste halvdel af graviditeten, og fandt en fmb på 0,5-20 ml hos syv (6%), men proceduren var udført før indførelsen af ultralydteknikken. *Jørgensen* [26] fandt i sit disputatsarbejde en signifikant fmb ved 12% af 85 amniocenteser udført på 54 gravide i sidste del af graviditeten.

#### Udtagning af blodprøver fra fosteret

Ultralydteknik har gjort det muligt at udtage blodprøver fra fosteret under graviditeten. Blodprøverne tages i reglen fra navlesnoren (chordocentese) ved dens indmunding i fosteret. *Weiner et al* [27] vurderede størrelse af fmb ved chordocentese ved hjælp af stigningen i alfaføtoprotein (AFP) hos allerede immuniserede kvinder, hvor indgrebet blev udført før eller i tilslutning til intrauterin transfusion af fosteret. De fandt en væsentlig stigning hos 44%, når placenta var placeret på forvæggen af uterus og måtte passeres med nålen, men kun hos 4%, når placenta var placeret på bagvæggen.

#### Udvendig vending af fosteret

*Gjode et al* [28] undersøgte 50 gravide, hvor man forsøgte udvendig vending af fosteret. Blandt 13, hvor vendingen lykkedes, havde to (15%) fmb, mens der blandt 37, hvor vendingen ikke lykkedes, var fmb hos 32%. Fmb var på 0,1-1,5 ml føtalt blod. *Marcus & al* [29] undersøgte 100 kvinder, som fik foretaget udvendig vending af fosteret eller forsøg derpå. Blandt de tilfælde, hvor vendingen lykkedes, påvistes der en fmb på 0,2-0,4 ml hos seks, mens der i tre tilfælde, hvor den ikke lykkedes var en fmb på henholdsvis 0,4 ml, 0,8 ml og 6,0 ml. *Vør* [30] fandt, at Rh-immunisering udvikledes i sidste halvdel af graviditeten hos ni ud af 113 RhD neg mødre (8%), hvor man havde foretaget udvendig vending, mod kun 33 ud af 1.007 (3%), hvor der ikke var foretaget vending.

#### Diskussion

Konklusionerne af litteraturgennemgangen er resumeret i **Figur 1**, og i **Figur 2** er der opstillet en række anbefalinger.

#### Rhesusprofylakse ved fødslen

Den rutinemæssigt anvendte dosis af IgG anti-D på 300 µg er i de fleste tilfælde unødigt stor. En dosis på 100 µg vil være tilstrækkelig i 99% af tilfældene. Vi finder det uetisk at anvende et biologisk præparat i en unødvendig høj dosis. Hertil kommer, at selv den nuværende dosis ikke er tilstrækkelig til alle. De tilfælde, hvor fmb er så stor, at en standarddosis på 100 µg eller 300 µg ikke er tilstrækkelig, kan ikke forudses ud fra det kliniske forløb [13]. Vi foreslår derfor, at man indfører 100 mg som standarddosis, som gives, så snart man har konstateret, at barnet er RhD pos. Denne dosis er tilstrækkelig ved fmb på op til 4 ml FE. For at identificere den mindre end en procent af de fødende, som har en større fmb, er man derfor nødt til at undersøge alle RhD neg for fmb. Finder man fmb >4 ml FE, må der gives yderligere IgG anti-D, såfremt barnet er RhD pos. For hver gang blødningen overstiger et multiplum af 4 ml FE, skal der gives yderligere 100 µg (Figur 2).

Der er risiko for fmb, så længe placenta ikke er afgået og under kontraktionen af uterus. Blodprøven til undersøgelse for fmb skal derfor tages umiddelbart efter, at uterus er kontraheret. Man kunne nøjes med at tage en blodprøve på de RhD neg kvinder, som har født et RhD pos barn, men da bar-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

1. Det anslås, at uden Rh-profylakse ville ca. 16% af alle RhD neg kvinder, som har født et RhD pos barn, blive immuniseret (3).
2. Der forekommer i Danmark fortsat mindst et halvt hundrede nye tilfælde af Rh-immunisering hos gravide. Det må formodes, at den væsentligste årsag hertil er føto-maternel blødning (fmb) i slutningen af graviditeten, se pkt. 7 (4).
3. Fmb er fundet at være  $\geq 3$  ml føtale erythrocytter (FE) i ca. 1% og  $\geq 15$  ml FE i ca. 1/2% af alle fødsler (3).
4. Det angives, at 25  $\mu$ g anti-D-immunoglobulin (IgG anti-D) kan forebygge immunisering ved en fmb på 1 ml FE (2b).
5. En dosis på 100  $\mu$ g IgG anti-D vil være tilstrækkelig ved en fmb på op til 4 ml FE, dvs. fmb ved ca. 99% af fødslerne (2a).
6. I de fleste kliniske undersøgelser har man givet IgG anti-D inden 72 timer efter fødslen (1a), men sandsynligheden taler for, at IgG anti-D bør gives lige så snart, man har konstateret, at barnet er RhD pos (4).
7. Selv i ukomplicerede graviditeter kan der sidst i graviditeten forekomme fmb, som kan medføre en senere rRh-immunisering hos omkring 1,1-1,8% (2b).
8. Risiko for immunisering opstår efter fmb sidst i graviditeten kan reduceres fra 1,5% til 0,2% med rutinemæssig antenatal rRh-profylakse til alle RhD neg gravide (1a). Der er ikke påvist nogen risiko derved (3).
9. Den bedst undersøgte metode til antenatal Rh-profylakse er at give to injektioner hver på 100  $\mu$ g IgG anti-D ved henholdsvis 28 ugers og 34 ugers gestationsalder (1a).
10. Der er fundet fmb hos 11-14% af mødre ved uforklaret intrauterin fosterdød i anden del af graviditeten (3).
11. Ved traume af abdomen i sidste del af graviditeten kan der ses en væsentlig fmb, i nogle tilfælde over 30 ml (3).
12. Amniocentese i sidste del af graviditeten kan medføre en fmb på op til 20 ml (3).
13. Der er påvist signifikant fmb ved kordocentese, hvis nålen passerer placenta (4).
14. Ved uventet vending af fosteret er der fundet fmb på 0,1-1,5 ml hos 15%, hvis vendingen lykkedes, og hos 32%, hvis den ikke lykkedes (4).

**Kategorier af videnskabelig evidens:**

- 1a. Evidens fra metaanalyse af randomiserede, kontrollerede undersøgelser.
- 1b. Evidens fra mindst en randomiseret, kontrolleret undersøgelse.
- 2a. Evidens fra mindst en kontrolleret undersøgelse uden randomisering.
- 2b. Evidens fra en anden kvasiexperimentel undersøgelse.
3. Evidens fra deskriptive undersøgelser, f.eks. casekontrolundersøgelser og korrelationsundersøgelser.
4. Evidens fra ekspertkomitéer, velestimerede autoriteter, enkelttilfælde og små serier.

**Figur 1.** Konklusioner vedrørende risiko for Rh-immunisering ved fødslen og i sidste del af graviditeten.

nets Rh-type ikke foreligger umiddelbart efter fødslen og for at gøre det lettere at huske, anbefaler vi, at man tager prøven for fmb på alle RhD neg fødende.

Gennemførelse af dette forslag forudsætter: 1) at man indfører standardampuller indeholdende 100  $\mu$ g IgG anti-D, og 2) at det gøres muligt i praksis at kunne undersøge for og kvantificere størrelsen af en eventuel fmb samt afgive et svar inden 72 timer ved alle RhD neg kvinders fødsel, ligegyldigt hvor i Danmark fødslen finder sted. Fmb kan påvises ved at undersøge en prøve af moderens blod for føtale erythrocytter, som kan skelnes fra moderens enten ved deres indhold af føtal hæmoglobin (HbF) eller ved indhold af andre antigener i overfladen.

**Anti-D immunoglobulin (IgG anti-D) ved fødslen**

1. Ved fødsel af et barn af en RhD neg moder, undersøges den nyfødtes Rh-type. Er den nyfødte RhD pos, gives der snarest 100  $\mu$ g anti-D (A).
2. Alle RhD neg kvinder bør ved fødslen have taget blodprøve til kvantitativ bestemmelse af føto-maternel blødning (fmb), og resultatet af denne prøve bør, hvis barnet er RhD pos, være til rådighed inden 72 timer efter barnets fødsel (D).
3. Prøven til kvantitativ bestemmelse af fmb skal tages, så snart placenta er afdækket, og uterus er kontraheret. Den bør ikke tages senere end to timer efter fødslen (D).
4. Hvis der påvises en fmb på over 4 ml FE, skal der, så snart resultatet foreligger, gives yderligere 100  $\mu$ g IgG anti-D, hver gang fmb overstiger et multiplum af 4 ml føtale RhD pos erythrocytter (FE) (C), f.eks.:
  - fmb >4-8 ml FE gives yderligere 100  $\mu$ g IgG anti-D (en ampul ekstra).
  - fmb >8-12 ml FE gives yderligere 200  $\mu$ g IgG anti-D (to ampuller ekstra).
  - fmb >12-16 ml FE gives yderligere 300  $\mu$ g IgG anti-D (tre ampuller ekstra).
5. Ved intrauterin fosterdød hos en RhD neg moder gives der 100  $\mu$ g IgG anti-D, og der bør måles fmb med henblik på, om der skal gives yderligere IgG anti-D (jf. pkt. 4) (D).

**Rutinemæssig IgG anti-D i slutningen af graviditeten**

6. Rutinemæssig antenatal rRh-profylakse anbefales til alle RhD neg gravide i form af to injektioner hver på 100  $\mu$ g IgG anti-D ved en gestationsalder på henholdsvis 28 uger og 34 (evt. 35) uger (A).

**IgG anti-D ved komplikationer eller specielle procedurer sidst i graviditeten**

7. Ved et svært abdominaltraume hos en RhD neg kvinde i sidste del af graviditeten, bør der måles fmb med henblik på, om IgG anti-D er indiceret. I tvivlstilfælde kan man give 100  $\mu$ g IgG anti-D, indtil svaret på fmb foreligger (D).
8. Indikationen for at udføre amniocentese eller kordocentese på en RhD neg kvinde i sidste del af graviditeten skal være meget stærk. Gennemføres den, bør der gives 100  $\mu$ g IgG anti-D efterfulgt af måling af fmb, for at afgøre, om der er givet tilstrækkeligt IgG anti-D (D).
9. Indikationen for uventet vending af fosteret hos en RhD neg gravid bør nøje overvejes. Hvis den gennemføres, anbefales det at give 100  $\mu$ g IgG anti-D og efterfølgende at måle fmb, for at afgøre, om der er givet tilstrækkeligt IgG anti-D (D).

**Styrke af anbefalingerne:**

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

**Figur 2.** Anbefalinger vedrørende Rh-profylakse ved fødslen og i sidste del af graviditeten.

De mest anvendte metoder er:

- *Kleihauers test*, som er nærmere diskuteret i [26]. Det er en meget anvendt og følsom prøve, men den er noget tidskrævende og ikke helt nøjagtig. Den egner sig bedst til screening.
- *Gel-teknikken* [31], som man kan påvise antigenforskelle med. Den er følsom (man kan påvise fmb på 0,1 ml FE), ikke helt nøjagtig, men let og hurtig at udføre. Den egner sig bedst til screening.
- *Flow-cytometri* [32], som man også kan påvise antigenforskelle med. Det er en meget følsom og nøjagtig metode, som dog kræver en del udstyr og oplæring. Den egner sig

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

bedst til en mere nøjagtig kvantificering af en fmb påvist ved en af de to andre metoder.

Gennemføres de foreslåede ændringer i Rh prof, vil det kræve kvantitativ undersøgelse for fmb hos alle RhD neg mødre, som føder et RhD pos barn (ca. 6.000 pr. år), og i en række andre, mindre hyppigt forekommende situationer (f.eks. ved foetus mortuus). Det drejer sig i gennemsnit om færre end 20 prøver om dagen i hele landet. Da 100 mg IgG anti-D beskytter mod en fmb på 4 ml FE, vil det kun være nødvendigt at kvantificere fmb med flowcytometri i de ca. 1% af screeningsundersøgelserne, hvor man skønner, at der har været en fmb >4 ml FE. Screeningsmetoderne forventes at kunne udføres på alle sygehuse med fødsler, mens flow-cytometri kan udføres på de større transfusionscentre. I praksis skulle det være muligt i disse tilfælde af få en nøjagtig kvantificering inden 72 timer, så der kan gives yderligere IgG anti-D, hvis resultatet af den flowcytometriske prøve viser en fmb på >4 ml FE. For at sikre rigtig dosering af IgG anti-D, vil det være en god ide, hvis analysesvaret indeholder oplysning om den eventuelle supplerende mængde (antal doser) IgG anti-D, der bør gives.

Endelig er der de praktiske problemer med blodtagning på moderen og indførelse af lokale procedurer og retningslinjer, som skal sikre, at resultatet af den kvantitative bestemmelse af fmb ses i tide af en person, som også tager de nødvendige konsekvenser heraf, da en supplerende dosis af IgG anti-D skal gives så snart, man er klar over, at fmb overstiger 4 ml.

### Rutinemæssig antenatal Rh prof til alle ikkeimmuniserede Rh-neg gravide

Rh-immunisering opstået i slutningen af graviditeten er en væsentlig årsag til, at Rh-sygdommen fortsat forekommer. I overbevisende kontrollerede undersøgelser har man vist, at risiko for denne immunisering kan reduceres betydeligt med antenatal profylakse. Det er endvidere vist i undersøgelser, at IgG anti-D ikke fremkalder en intrauterin hæmolyse hos de RhD pos fostre [33, 34]. Ud fra et rent medicinsk synspunkt kan der derfor ikke være tvivl om at tilråde, at antenatal IgG anti-D-profylakse indføres i Danmark. I givet fald bør man foretrække metoden med to injektioner, som er den, der er gennemprøvet i randomiserede undersøgelser.

I en britisk teknologirapport om rutinemæssig profylakse med IgG anti-D i graviditeten [6] udarbejdet af National Institute for Clinical Excellence (NICE), som er en del af National Health Service (NHS), anbefaler man rutinemæssig anvendelse af 100 µg IgG anti-D ved 28 uger og yderligere 100 µg IgG anti-D ved 34 uger til alle ikkeimmuniserede RhD neg gravide. Rapporten indeholder også overvejelser over omkostningseffektivitet. I en omfattende supplerende rapport konkluderer man, at udgifterne til rutinemæssig IgG anti-D i graviditeten ikke overstiger, hvad der er sædvanligt ved forebyggende foranstaltninger, som finansieres af NHS [35].

Antenatal Rh prof til alle RhD neg ikkeimmuniserede gra-

vide vil kunne indpasses i det nuværende program, uden at man ændrer tidspunkterne for svangreundersøgelserne. Det kunne f.eks. foregå på følgende måde. Ved undersøgelsen ved 28 uger tager jordmoderen en blodprøve til undersøgelse for Rh-antistof på alle RhD neg gravide, som ikke er kendt som immuniserede. Jordmoderen giver derefter (uden at afvente resultatet af antistofundersøgelsen) 100 µg IgG anti-D intramuskulært. Der er i dag ikke en svangreundersøgelse ved 34 uger, men det må være forsvarligt at vente med at give den anden injektion på 100 µg IgG anti-D til besøget hos den praktiserende læge ved 35 uger. Hos den praktiserende læge skal der i så fald ikke længere tages prøve til undersøgelse for Rh-antistof, hvis der er givet IgG anti-D ved 28 uger, da prøven vil være positiv pga. det passivt tilførte antistof. Af samme grund vil det være overflødig at tage blodprøve til undersøgelse for antistof ved fødslen, hvor der i stedet bør udføres den tidligere beskrevne prøve for fmb.

### Rh prof ved komplikationer og procedurer, som øger risiko for immunisering i sidste halvdel af graviditeten

Det har i Danmark ikke været fast praksis at give IgG anti-D i disse situationer i modsætning til i Storbritannien, USA (Tabel 1) og Canada [21].

Der er påvist en øget risiko for fmb ved intrauterin fosterdød, specielt ved uventet, uforklaret død, hvor en massiv fmb (en »fotomaternel transfusion«) kan have bidraget til forløbet. Da det oftest ikke lykkes at få bestemt Rh-typen på det døde foster, må det anbefales at give 100 µg IgG anti-D, så snart fosterdød er konstateret hos en RhD neg moder og tillige at foretage en kvantitativ bestemmelse af fmb for at afgøre, om der er givet en tilstrækkelig dosis af IgG anti-D (jf. fremgangsmåden ved fødslen).

Ved større abdominaltraumer i sidste del af graviditeten kan man give 100 mg IgG anti-D og foretage en kvantitativ måling af fmb, for at afgøre, om der har været en blødning >4 ml FE. I så fald suppleres der efter samme princip som ved fødslen.

Der er påvist en vis risiko for fmb ved amniocentese i sidste del af graviditeten. Dette indgreb benyttedes tidligere en del for at bedømme »lungemodningen« hos fosteret. Det udføres nu sjældent, heller ikke til at vurdere graden af erythroblastose. Der bør være en stærk indikation for indgrebet hos RhD neg kvinder, men udføres det, anbefales det at give 100 µg IgG anti-D og efterfølgende tage en prøve til undersøgelse for fmb. Der er også risiko for fmb ved kordocentese, hvorfor samme fremgangsmåde anbefales.

Det har heller ikke været almindeligt at give IgG anti-D ved udvendig vending af fosteret i tilfælde af underkropspræsentation eller tværløje. I en dansk undersøgelse [28] har man vist, at der forekom fmb i en del tilfælde, især hvis forsøget ikke lykkedes. Forfatterne mente derfor, at man hos RhD neg gravide enten måtte undlade at foretage vendingsforsøg eller

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

give Rh prof i tilslutning til indgrebet. Hvis man foretager vending, kan man give 100 µg IgG anti-D og efterfølgende tage en prøve til kvantitativ bestemmelse af en eventuel fmb.

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

- Falck Larsen J, Bock JE, Jørgensen J. Forebyggelse af rhesus-immunisering. I. Teoretisk baggrund og imødegåelse af risiko i første del af graviditeten. *Ugeskr Læger* 2004;166:••••.
- Bowman JM, Pollock JM, Penston LE. Fetomaternal transplacental hemorrhage during pregnancy and after delivery. *Vox Sang* 1986;51:117-21.
- Bowman JM. The prevention of Rh immunization. *Transfus Med Rev* 1988;2:129-50.
- Crowther C, Middleton P. Anti-D administration after childbirth for preventing Rhesus alloimmunisation (Cochrane review). I: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2004. Chichester: John Wiley & sons.
- 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/maj](http://www.rcog.org.uk/guidelines/maj) 2004.
- 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.
- American College of Obstetrics and Gynecology. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. ACOG practice bulletin. Prevention of Rh D alloimmunization. *Int J Gynaecol Obstet* 1999;66:63-70.
- Controlled trial of various anti-D dosages in suppression of Rh sensitization following pregnancy. Report to the Medical Research Council by the working party on the use of anti-D-immunoglobulin for the prevention of isoimmunization of Rh-negative women during pregnancy. *BMJ* 1974;2:75-80.
- Davey MG, Zipursky A. McMaster conference on prevention of Rh immunization. *Vox Sang* 1979;36:50-64.
- 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.
- Contreras M. The prevention of Rh haemolytic disease of the fetus and newborn - general background. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105(suppl 18):7-10.
- Zipursky A. Rh hemolytic disease of the newborn - the disease eradicated by immunology. *Clin Obstet Gynecol* 1977;20:759-72.
- Ness PM, Baldwin ML, Niebyl JR. Clinical high-risk designation does not predict excess fetal-maternal hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:154-8.
- Bowman JM, Chown B, Lewis M et al. Rh isoimmunization during pregnancy: antenatal prophylaxis. *Can Med Assoc J* 1978;118:623-7.
- Trolle B. Prenatal Rh-immune prophylaxis with 300 micrograms immune globulin anti-D in the 28th week of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1989;68:45-7.
- Tovey LA, Townley A, Stevenson BJ et al. The Yorkshire antenatal anti-D immunoglobulin trial in primigravidae. *Lancet* 1983; 2:244-6.
- Lee D, Rawlinson VI. Multicentre trial of antepartum low-dose anti-D immunoglobulin. *Transfus Med* 1995;5:15-9.
- Huchet J, Dallemagne S, Huchet C et al. Application anté-partum du traitement préventif d'immunisation Rhésus D chez les femmes Rhésus négatif. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1987;16:101-11.
- Consensus Conference on Anti-D Prophylaxis. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105(suppl 18):iv,1-44.
- Crowther C. Anti-D administration in pregnancy for preventing Rhesus alloimmunisation (Cochrane Review). I: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2004. Chichester: John Wiley & sons.
- Fung K, Fung K, Eason E et al. Prevention of Rh alloimmunization. *J Obstet Gynaecol Can* 2003;25:765-73.
- Owen J, Stedman CM, Tucker TL. Comparison of predelivery versus post-delivery Kleihauer-Betke stains in cases of fetal death. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:663-6.
- Laube DW, Schauburger CW. Fetomaternal bleeding as a cause for "unexplained" fetal death. *Obstet Gynecol* 1982;60:649-51.
- Goodwin TM, Breen MT. Pregnancy outcome and fetomaternal hemorrhage after noncatastrophic trauma. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:665-71.
- Blajchman MA, Maudsley RF, Uchida I et al. Diagnostic amniocentesis and fetal-maternal bleeding. *Lancet* 1974;1:993-4.
- Jørgensen, J. Foeto-maternel blødning [disputats]. Århus: Eget forlag, 1976.
- Weiner C, Grant S, Hudson J et al. Effect of diagnostic and therapeutic cordocentesis on maternal serum alpha-fetoprotein concentration. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:706-8.
- Gjorde P, Rasmussen TB, Jørgensen J. Fetomaternal bleeding during attempts at external version. *Br J Obstet Gynaecol* 1980;87:571-3.
- Marcus RG, Crewe-Brown H, Krawitz S et al. Feto-maternal haemorrhage following successful and unsuccessful attempts at external cephalic version. *Br J Obstet Gynaecol* 1975;82:578-80.
- Vos GH. The effect of external version on antenatal immunization by the Rh factor. *Vox Sang* 1967;12:390-6.
- Salama A, David M, Wittmann G et al. Use of the gel agglutination technique for determination of fetomaternal hemorrhage. *Transfusion* 1998;38:177-80.
- Kumpel BM, Labeling D. Flow cytometric quantification of fetomaternal hemorrhage after the RBCs have been coated with anti-D. *Transfusion* 2001;41:1059-63.
- Hermann M, Kjellman H, Ljunggren C. Antenatal prophylaxis of Rh immunization with 250 micrograms anti-D immunoglobulin. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1984;124:1-15.
- Maayan-Metzger A, Schwartz T, Sulkes J et al. Maternal anti-D prophylaxis during pregnancy does not cause neonatal haemolysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;84:F60-2.
- SchHARR Rapid Review Group University of Sheffield. A review of the clinical effectiveness and cost effectiveness of routine anti-D prophylaxis for pregnant women who are rhesus (rhD) negative 2002. [www.nice.com.uk/maj](http://www.nice.com.uk/maj) 2004.