

● Den udvidede profylakse mod rhesus D-immunisering af gravide i Danmark

Af Merete Berthu Damkjær, Anette Perslev og Finn Stener Jørgensen



Biografi

Merete Berthu Damkjær er cand.med. fra Københavns Universitet 2012, Anette Perslev er overlæge ved Gynækologisk Obstetrisk Afdeling, Hvidovre Hospital, og Finn Stener Jørgensen er overlæge, dr.med. og klinikleder ved Ultralydklinikken, Gynækologisk Obstetrisk Afdeling, Hvidovre Hospital.

Merete Berthu

Damkjærs adresse

Julius Bloms Gade 18,
2. th.,
2200 København N.
meretedamkjaer@
hotmail.com

I denne artikel gennemgår forfatterne de første erfaringer med den antenatale rhesus D-profylakse, der blev anbefalet af Sundhedsstyrelsen i 2010. RhD-negative skal i forbindelse med den anden svangreundersøgelse i almen praksis i uge 25 have taget en blodprøve til føtal rhesustypebestemmelse.



Antenatal rhesus D (RhD)-profylakse blev fra 1. januar 2010 anbefalet af Sundhedsstyrelsen som supplement til den eksisterende postnatale profylakse. Anbefalingerne har ikke været implementeret lige længe i alle regioner. Første opgørelse over kompliance til anbefalingerne er nu blevet offentliggjort. Undersøgelsen blev foretaget på Gynækologisk Obstetrisk Afdeling, Hvidovre Hospital, kort efter implementeringen af programmet i 2010 og viste god compliance i alle involverede sektorer, dog med mulighed for forbedring.

Rhesusimmunisering og føtale konsekvenser heraf

Når en RhD-negativ kvinde er gravid med et RhD-positivt foster, kan immunisering af kvinden finde sted. Immuniseringen opstår efter føtomaternel blødning, hvor føtale erythrocytter passerer placenta til den materielle cirkulation. Her eksponeres de fremmede føtale rhesusantigener for kvindens immunforsvar, og der er risiko for, at et immunrespons med antistofdannelse mod rhesusantigenet vil blive rejst. En immunisering giver sjældent problemer under den første graviditet,



Fra 2010 er den antenatale rhesusprofylakse indført i Danmark.
Foto: ColourBox.

men ved en ny graviditet med et RhD-positivt foster kan en meget kraftig immunreaktion mod føtale erythrocytter ske. Rhesusantistofferne kan ved det sekundære immunrespons, hvor antistofferne er af IgG-type, passere placenta og dermed destruere de føtale RhD-positive erythrocytter.

Konsekvensen for fosteret kan være varierende grader af anæmi, generaliseret ødemdannelse eller intrauterin fosterdød (Boks 1). Risikoen for føtomaternel blødning stiger i løbet af graviditeten og er størst omkring og ved fødslen. De fleste tilfælde af føtomaternel blødning er idiopatiske, men visse situationer og kliniske procedurer er kendte risikofaktorer såsom abdominale traumer, udvendig vending af fosteret og placentalsløsning.

I Danmark har man siden 1969 anbefalet postnatal injektion med anti-D-immunoglobulin til RhD-negative kvinder, der fødte et RhD-positivt barn, for at forhindre immunisering. Dette medførte et stor fald i antallet af immuniserede kvinder og dermed en reduktion i antallet af fostre og nyfødte med erythroblastose. Rhesusimmunisering i varierende grad forekommer trods den postnatale profylakse dog stadig hos ca. 1% af RhD-negative gravide (1).

Forbedret rhesusprofylakse

For at nedsætte antallet af RhD-immuniseringer yderligere indførtes et udvidet RhD-profylakseprogram i Danmark 1. januar 2010, med antenatal injektion af anti-D som supplement til den postnatale injektion. Antenatal profylakse er indført i flere lande (f.eks. Holland, USA og Australien). I disse lande gives antenatal profylakse til alle RhD-negative kvinder.

Som det første land i verden blev det i Danmark besluttet kun at give antenatal profylakse til de RhD-negative kvinder, som er i risiko for at blive immuniseret.

Fosterets rhesustype (tilstedeværelse eller fravær af rhesus D-genet (*RHD*)) bestemmes vha. en blodprøve fra den gravide og baserer sig på undersøgelse af cellefrit føtalt DNA. Man målretter hermed profylaksen mod netop de RhD-negative gravide, som bærer *RHD*-positive fostre, og

Boks 1 / Patogenese ved rhesusimmunisering:

| |
|---|
| Blodtypeuførlighed mellem mor og foster |
| Føtomaternel blødning |
| Maternel antistofproduktion |
| IgG-antistoffer igennem placenta til fosteret |
| Føtal hæmolyse |
| Føtal anæmi |
| Hydrops |
| Fosterdød |

Boks 2 / Den praktiserende læge bør være særligt opmærksom på:

Alle RhD-negative gravide patienter skal have taget blodprøve til føtal *RHD*-bestemmelse i uge 25.

Opfølgning og anti-D-injektion til RhD-negative gravide med *RHD*-positive fostre gives af jordemoder i uge 29.

derfor gives 40% færre anti-D-injektioner, end hvis den føtale blodtype-screening ikke blev udført (2-4).

Med den antenatale profylakse som supplement til den eksisterende postnatale profylakse forventes det, at antallet af RhD-immuniserede kvinder kan nedbringes fra omkring 1% til under 0,4% (5, 6). Forekomsten af hæmolytisk sygdom hos fostre og nyfødte på baggrund af RhD-immunisering formodes at falde tilsvarende.

Sundhedsstyrelsens nye retningslinjer vedr. rhesusimmunisering

Den nye udvidede RhD-profylakse består af en rutinemæssig antenatal profylakse til alle RhD-negative gravide med *RHD*-positive fostre samt en ekstra antenatal profylakse, som gives til samme gruppe på særlige indikationer (blødning, vending, abdominalt traume).

Den føtale *RHD*-type bestemmes ud fra en maternel blodprøve taget i uge 25 hos den praktiserende læge. Anti-D-injektion gives til relevante kvinder af jordemoderen i uge 29 (Boks 2).

Ekstra anti-D ved obstetriske komplikationer gives på hospitalet, når øget risiko for føtomaternel blødning foreligger. Der gives uændret postnatal profylakse til alle RhD-negative kvinder, der har født et RhD-positivt barn. Der skal gå seks uger eller mere mellem to injektioner med anti-D, og der må maksimalt gives to injektioner antenatalt og en postnatalt.

De nye tiltag er indpasset til det eksisterende svangreomsorgsprogram (7).

Komplians til programmet: resultater fra undersøgelse foretaget på Hvidovre Hospital

I 2010 blev der lavet en undersøgelse af komplians til det nye program (8). Undersøgelsen blev foretaget på Hvidovre Hospital kort efter implementeringen og belyste retrospektivt, om 239 RhD-negative gravide, der fødte mellem 1/6 2010 og 1/9 2010, blev fulgt og behandlet i henhold til de nye retningslinjer. Resultaterne af undersøgelsen er gode, specielt taget i betragtning, hvor nye anbefalingerne var på undersøgelsestidspunktet.

I alt fik 90% af kvinderne bestemt den føtale *RHD*-type. 23% af kvinderne fik blodprøven til blodtypebestemmelsen taget korrekt i uge 25, mens 35% af kvinderne først fik taget prøven efter uge 28 (Figur 1 A). 85% af de kvinder, hvor antenatal anti-D var indiceret, modtog injektionen.

Kun 26% af kvinderne modtog anti-D som anbefalet i uge 29 (Figur 1 B). Ved gennemgang af journalerne var det flere gange dokumenteret, at den føtale blodtype ikke forelå ved jordemoderbesøget i uge 29. Kvinderne blev derfor tilbagehenvist til den praktiserende læge til blodprøvetagning. Dette er formentlig en medvirkende forklaring på, at blot 26% af kvinderne modtog anti-D som anbefalet i uge 29.

Undersøgelsen viste, at den postnatale profylakse kørte upåklageligt, idet kun én gravid ikke fik den anbefalede postnatale anti-D. Ved opgørelse af en »tight compliance-procent«, hvor alle dele af programmet blev fulgt, var kun 38,5% behandlet helt efter retningslinjerne.

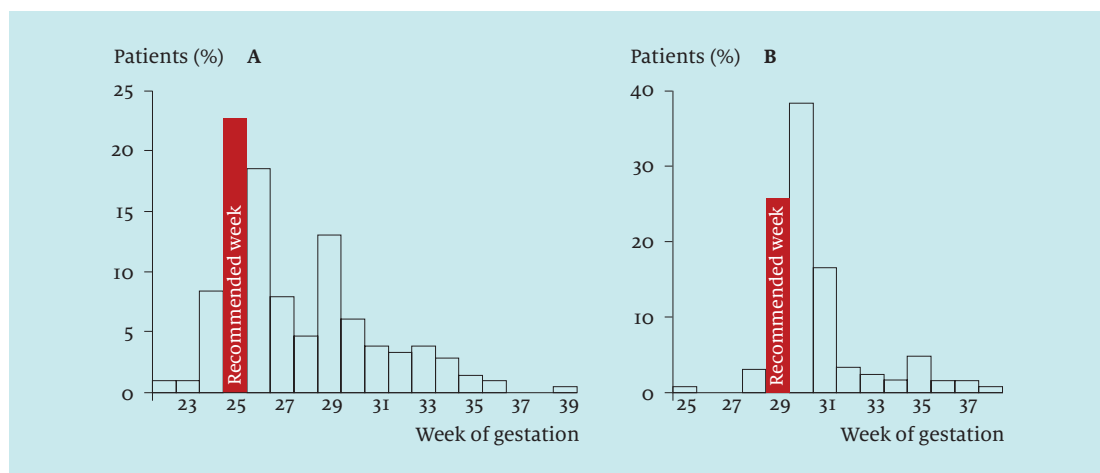
Mulighed for optimering af programmet

På tidspunktet for undersøgelsen fra Hvidovre Hospital brugte mange praktiserende læger endnu ikke den nyeste udgave af vandrejournalen. I denne findes særskilte felter til svaret af den føtale blodtypescreening og til angivelse af tidspunktet/gestationsalderen for anti-D-indgift. Brug af denne nye vandrejournale vil formentlig medføre, at flere praktiserende læger får taget blodprøven med henblik på føtal typebestemmelse ved konsultationen omkring uge 25, samt at flere jordemødre bliver opmærksomme på svaret af den føtale blodtypescreening i uge 29. Det vil også give en bedre dokumentation af den givne behandling.

Rigshospitalets Blodbank arbejder aktuelt på at lave et remindersystem. Dette skal fungere således, at den praktiserende læge modtager en automatisk besked fra Blodbanken om at tage blod til føtal RHD-screening i uge 25, når lægen har indsendt en RhD-negativ blodprøve fra en gravid kvinde ved den første graviditetskontrol. Dette vil formentligt igen komme til at øge antallet af blodprøver og i sidste ende øge antallet af gravide, der modtager anti-D efter retningslinjerne.

Sundhedsstyrelsen må også opfordres til fortsat at lave oplysningskampagner om den antenatale føtale screening og den antenatale profylakse, målrettet hver af de involverede sektorer.

Figur 1 / Histogram med tidspunkt for blodprøvetagning til antenatal føtal RHD-screening (A) og injektionstidspunkt for antenatal anti-D-profylakse (B). Indtegnet er desuden Sundhedsstyrelsens anbefaling.



Konklusion

Implementeringen af antenatal føtal *RHD*-screening og anti-D-profylakse har krævet et tæt samspil mellem praksis, kliniske afdelinger og laboratorier, og har været et organisatorisk udfordrende program at få iværksat. Den praktiserende læge spiller også inden for dette område en central rolle og bør være særligt opmærksom på, at de RhD-negative gravide patienter i deres praksis får taget blodprøve til føtal *RHD*-bestemmelse i uge 25 (Boks 2).

Økonomiske interessekonflikter: ingen.

Litteratur

1. Clarke C. Decline in deaths from Rhesus haemolytic disease of the newborn. *Journal of the Royal College of Physicians* 1994;28:310-1.
2. Clausen FB, Christiansen M, Steffensen R, et al. Report of the first nationally implemented clinical routine screening for fetal *RHD* in RhD negative women to ascertain the requirement for antenatal RhD prophylaxis. *Transfusion* 2012;52: 752-8.
3. Daniels G, Finning K, Martin P, et al. Fetal blood group genotyping from DNA from maternal plasma: an important advance in the management and prevention of hemolytic disease of the fetus and newborn. *Vox Sang* 2004;87:225-32.
4. Urbaniak SJ. The scientific basis of antenatal prophylaxis. *BJOG* 1998;105:11-8.
5. Koelewijn JM, de Haas M, Vrijkotte TG, et al. One single dose of 200 µg of antenatal RhIG halves the risk of anti-D-immunization and hemolytic disease of the fetus and newborn in the next pregnancy. *Transfusion* 2008;48:1721-9.
6. Crowther C. Anti-D administration in pregnancy for preventing Rhesus alloimmunization (Cochrane review). I: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2004.
7. Brot C, Poulsen A, red. *Anbefalinger for Svangreomsorgen 2009*. København: Sundhedsstyrelsen, 2009.
8. Damkjaer MB, Perslev A, Clausen FB et al. Study of compliance with a new, targeted antenatal D immunization prevention programme in Denmark. *Vox Sang* 2012; 103:145-9.

Se også supplerende materiale fra MediBox

Graviditet – rhesusimmunisering –
svangreprofylakse 2009

<http://www.medibox.dk/show.php?docid=3419>

