

RhD-immunisering i svangerskap

Postnatal profylakse med anti-RhD-immunglobulin har redusert immuniseringsfrekvensen for RhD-negative gravide med RhD-positivt foster med 80 %. Hemolytisk sykdom hos foster og nyfødt er blitt en sjelden dødsårsak. Imidlertid utvikler fortsatt noen fostre alvorlig anemi pga. RhD-immunisering og trenger transfusjon. RhD-typing av fosteret i blodprøve fra RhD-negativ mor og antenatal profylakse til gravide med RhD-positivt foster gjør det mulig å redusere RhD-immunisering ytterligere.

Çiğdem Akalın Akkök
 UXCIAK@ous-hf.no
Torbjørn Moe Eggebo
Torvid Kiserud
Hans Erik Heier

Hydrops foetalis og alvorlig icterus hos nyfødt ble første gang beskrevet av en fransk jordmor hos et tvillingpar i 1609 (1). Senere beskrev en rekke forfattere lignende tilstander: icterus gravis neonatorum, erythroblastosis foetalis og anemia neonatorum. Foruten icterus og generelle ødemer, fant man forstørret milt og lever og et svært høyt antall erythroblaster i perifert blod. Dette ga opphav til sykdomsbetegnelsen erythroblastosis foetalis (2).

I 1932 påviste Diamond og medarbeidere fellestrekk og overgangsformer mellom de ovennevnte tilstandene og konkluderte med at de representerte samme patofysiologiske tilstand (2). Som medvirkende årsak foreslo de en metabolsk forstyrrelse i benmargen med unormal funksjon i erythroblastene. I 1934 antydte derimot Hawksley & Lightwood at tilstanden kunne skyldes hemolyse, men årsaken til hemolysen var uklar (3).

I 1938 hevdet Ruth Darrow at hemolysen skyldes en antigen-antistoff-reaksjon og at antistoffene stammer fra moren og passerer til fostersirkulasjonen via morkaken (4). Dette ble bekreftet da Levine & Stetson i 1939 publiserte et tilfelle av hydrops foetalis der moren fikk alvorlig reaksjon ved transfusjon med blod fra faren og hadde dannet antistoff som også reagerte med barnets erythrocytter (5).

Like etter, i 1940, fant Landsteiner & Wiener et antistoff ved å immunisere en kanin med erythrocytter fra en rhesusape (6). Antistoffet reagerte med erythrocytter fra de samme blodgiverne som Levine & Stetsons antistoff (7). Man mente derfor at de to antistoffene reagerte på samme antigen. Antigenet ble kalt rhesus. Selv om det senere viste seg at antistoffene reagerte med ubeslektede erythrocyttantigener, hadde man oppklart patogenesen bak hemolytisk syk-

dom hos foster og nyfødt (HSFN) (8, 9). I dag benyttes betegnelsen RhD for det humane alloantigenet og LW (Landsteiner-Wiener) for xenoantigenet som kaninanti-stoffet er rettet mot.

Utvikling av profylakse

I 1957 viste Levine at ABO-uforlikelighet mellom mor og barn (mor: O, barn: A, B eller AB) reduserte faren for RhD-immunisering i svangerskap (10). I 1958 publiserte Betke & Kleihauer sin metode for å påvise fostererythrocytter i morens blod (11). I 1960 fant Ronald Finn at fostererythrocytter forekom hyppigere i blod fra fødende med ABO-forlikelige enn med ABO-uforlikelige barn (12). Han foreslo derfor at man kunne forebygge immunisering av den fødende ved å gi henne et antistoff som reagerte med fostererythrocyttene. Dette førte til flere kliniske studier der anti-RhD-immunglobulin ble gitt innen 72 timer etter fødselen som profylakse om den nyfødte var RhD-positiv, fordi de fleste immuniseres pga. føtomaternelle blødning ved forløsning.

Resultatene indikerte en beskyttelsesrate på 80–85 % mot RhD-immunisering (13, 14). Beskyttelsesraten begrenses av immuniseringer som følge av antenatale føtomaternelle blødninger, især i tredje trimester (15, 16). Tiblad og medarbeidere foreslo at halvparten av disse immuniseringene potensielt kunne ha vært hindret av antenatal profylakse gitt i tredje trimester (17). Postnatal profylakse ble innført i de fleste industrialiserte land omkring 1970. I Storbritannia førte dette, sammen med bedre behandlingsmuligheter for affiserte barn, til en 98,5 % reduksjon av perinatale dødsfall som følge av RhD-immunisering (15). Postnatal profylakse vil likevel ikke hindre RhD-immunisering som skyldes føtomaternelle blødning i svangerskap og hovedsakelig i siste trimester. Ved større blødninger vil det behøves høyere dose med RhD-profylakse for å gi tilstrekkelig beskyttelse.

Profylakse i Norge

I 1945 reiste sjefen for Serodiagnostisk avdeling ved Statens institutt for folkehelse,

Otto Hartmann, til USA for å lære RhD-typing. Etter hjemkomsten startet han RhD-typing på blodprøver som var sendt til instituttet for lovfestet testing på syfilis (18). Slik ble det mulig å definere hovedrisikogruppen for hemolytisk sykdom hos foster og nyfødt og gi disse kvinnene særskilt oppfølging. Det er uklart om man fra starten også screenet serum fra RhD-negative kvinner på forekomst av anti-RhD-antistoffer (anti-RhD). Screening var imidlertid i gang ved avdelingen da rutinemessig profylakse ble tatt i bruk ved fødeavdelinger i Statens institutt for folkehelses nedslagsfelt i 1969 (19). Trolig startet profylakse omtrent samtidig i landet for øvrig, men data om dette er ikke publisert.

I 1987 publiserte Kornstad insidens for anti-RhD i instituttets nedslagsfelt (19). Hvis man ekstrapolerer hans funn til hele landet, er det estimert å være omtrent 300–350 RhD-immuniseringer blant gravide per år før 1970. Etter at profylaksen ble innført, sank tallet raskt og var trolig 50–60 per år ved studieperiodens slutt i 1985. Profylaksen hadde altså redusert insidensen av anti-RhD med omkring 85 %, som i Storbritannia.

Status i Norge

I 2013 ble det ved Blodbanken i Oslo påvist ny RhD-immunisering hos 11 gravide (intern statistikk). I 2013 hadde de 11 097 (intern statistikk) av landets 53 710 blodprøver (20,7 %) til førstegangs screening i svangerskap (20). Hvis frekvensen av nye anti-RhD hos gravide er lik over hele landet, kan man anta en forekomst av 50–60 nye anti-RhD hos gravide i Norge i 2013. Dette er omtrent det antall nye anti-RhD per år som Kornstads tall skulle tilsi (19). Tallet kan likevel være noe høyere enn antatt grunnet innvandrerkvinner som sannsynligvis ikke har fått adekvat postnatal RhD-profylakse i hjemlandet. Vi har tidligere hevdet at profylaksesystemet ikke alltid fungerer optimalt (21), men det foreligger neppe omfattende systemsvikt.

Vi har innhentet anonymiserte opplysninger om død og sykdom hos gravide og nyfødte om død og sykdom hos gravide og nyfødte

sykdom hos foster og nyfødte fra henholdsvis Dødsårsaksregisteret og Medisinsk fødselsregister ved Folkehelseinstituttet. Data fra de to registrene er gitt separat og ikke koblet. Data er analysert av forfatterne CAA og HEH. Antall døde av hemolytisk sykdom hos foster og nyfødte i Norge er redusert fra 80 i femårsperioden 1965–69 til én i fireårsperioden 2010–13, dvs. > 95 % reduksjon (fig 1). Noe av dette er trolig oppnådd ved avansert overvåkning og behandling i svangerskapet. Nasjonalt senter for fostermedisin ved St. Olavs hospital har gitt transfusjon til 133 fostre i perioden 1988–2014, og 70 % ble utført på grunn av immunisering med anti-RhD. I perioden 2010–14 fikk 22 fostre 105 transfusjoner ved St. Olavs hospital, mens Haukeland universitetssykehus utførte 15 transfusjoner på syv fostre.

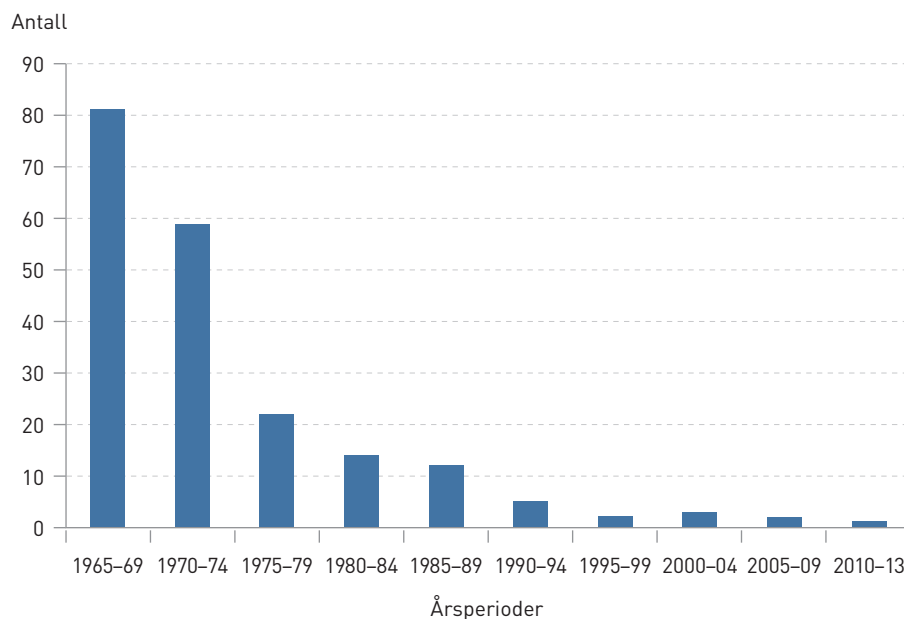
Data for sykkelighet er generelt ikke sikre nok til å kunne analyseres, men i perioden 1998–2013 ble det rapportert åtte barn født med hydrops foetalis som følge av blodtypeimmunisering, de fleste trolig på grunn av anti-RhD (Medisinsk fødselsregister) (fig 2). Det finnes ingen statistikk over hvor mange aborter RhD-immunisering fører til eller hvor mange kvinner som velger ikke å få flere barn fordi de er blitt immunisert. Dessverre finnes det heller ikke statistikk over barn som har fått varig skade. Det er likevel klart at RhD-immunisering fortsatt utgjør et kvinnehelseproblem i vårt land.

Nye muligheter

Postnatal RhD-profylakse hindrer de fleste RhD-immuniseringene som skyldes føtomaternelle blødning ved forløsning. Denne profylaksen vil derimot ikke avverge immuniseringer som følge av føtomaternelle blødning i svangerskap eller større blødning. RhD-profylakse antenatalt burde derfor kunne redusere immuniseringsfrekvensen ytterligere.

Birgitta Trolle publiserte i 1989 en dansk intervensjonsstudie der RhD-negative gravide fikk anti-RhD-profylakse antenatalt i tillegg til den postnatale dosen (22). Mens det var seks immuniseringer i kontrollgruppen (n = 291) som bare fikk postnatal profylakse, fant hun ingen immuniseringer i intervensjonsgruppen (n = 322). I andre og større studier er det bekreftet at antenatal sammen med postnatal profylakse er mer effektivt enn postnatal alene, men graden av risikoreduksjon varierer med studieoppsettet (23–25).

Et vesentlig problem ved anvendelse av antenatal profylakse til alle RhD-negative kvinner, slik det praktiseres bl.a. i USA, har vært at omkring 38 % av disse bærer et RhD-negativt foster og ikke har behov for profylakse (26). Å gi profylakse til disse



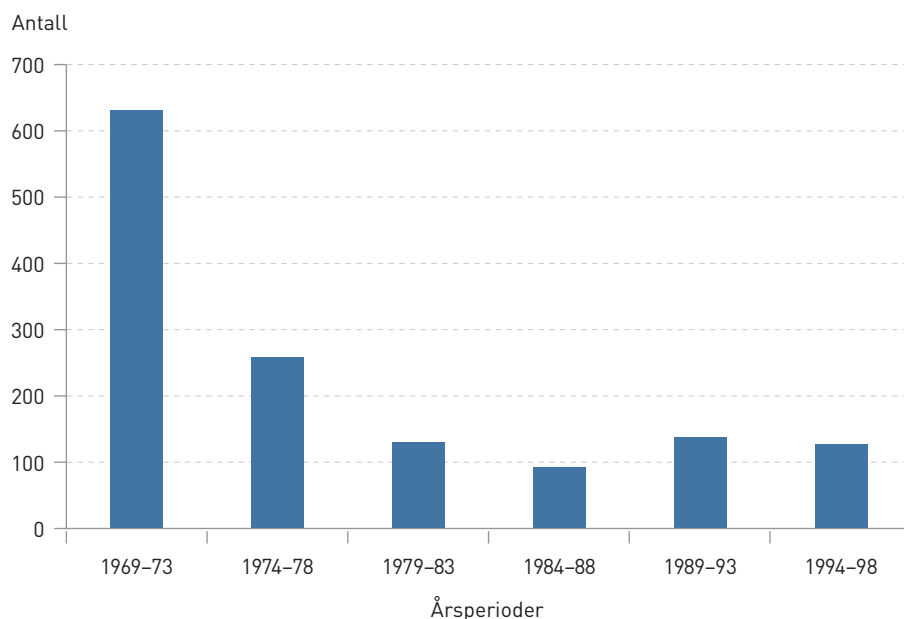
Figur 1 Dødsfall som følge av hemolytisk sykdom hos foster og nyfødte (HDFN) i femårsperioder, 1969–2013 (så vel anti-RhD som andre immuniseringer) [1969–1985: ICD-8: 774 og 775; 1986–95: ICD-9: 773, 774 og 696; 1996–2013: ICD-10 P55–58]. Kilde: Nasjonalt folkehelseinstitutt [Dødsårsaksregisteret]

synes uetisk. Det gis unødvendig behandling, anti-RhD-immunglobulin må ennå lages ved immunisering av RhD-negative menn som får betalt for å la seg immunisere og deretter gi plasma til fremstilling av slikt preparat, og det er mangel på slikt immunoglobulin i et globalt perspektiv.

I de senere år er det utviklet metodikk som gjør det mulig å RhD-type fosteret genomisk fra cellefritt DNA i mors blod

allerede i svangerskapsuke 10–12 (27). Så tidlig i svangerskapet er mengden cellefritt foster-DNA i mors blod ganske lav. Dette kan føre til flere falskt negative resultater (2,4 %), dvs. at et RhD-positivt foster vil kunne types som RhD-negativt på grunn av den lave mengden foster-DNA (27).

Da vil ikke mor få den nødvendige antenatalt profylaksen. Metoden som er innført i Danmark i 2010 og i Nederland i 2011, har



Figur 2 Nyfødte med hemolytisk sykdom (anti-RhD og andre immuniseringer) [ICD-8: 7740–7759]. Grunnet overgang til ICD-10 med andre inndelinger i 1998 har vi ikke tatt inn tall etter dette året. Kilde: Nasjonalt folkehelseinstitutt [Medisinsk fødselsregister]

imidlertid spesifisitet og sensitivitet på over 98 % når typingen utføres i svangerskapsuke 25–27 (28, 29). Tilsvarende metode er nylig etablert ved Nasjonal kompetansetjeneste for blodtypeserologi ved Blodbanken i Oslo. I Norge anbefaler *Veileder i fødselshjelp* fra 2014 RhD-typing av fosteret i blodprøve fra mor i uke 25 (30). Dette er senere enn abortgrensen, slik at typeresultatet bare kan brukes som grunnlag for RhD-profylakse og ikke som grunnlag for senabort. Det knytter seg derfor ikke etiske betenkeligheter til denne typingen.

Selv om analysen utføres i svangerskapsuke 25–27, kan det forekomme et fåtall falskt negative resultater (0,087 %) (28). Postpartum profylakse vil derimot gis etter RhD-typing av den nyfødte når denne viser seg å være positiv. Det er derfor viktig å beholde navlestrengsblodprøvetaking fra de nyfødte i innføringsperioden i og med at denne vil gi fasiten. Veilederen anbefaler at profylaksen med anti-RhD-immunglobulin gis i uke 29. Helsedirektoratet har godkjent den nye metoden, og de regionale helseforetakene har gjennom Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten besluttet at metoden skal tas i bruk (31).

Typingsmetoden som er etablert ved Nasjonal kompetansetjeneste for blodtypeserologi, Oslo universitetssykehus, Ullevål, baserer seg på amplifisering av RHD-eksonene 7 og 10 og har sensitivitet på 100 % og spesifisitet på 98,9 % (upubliserte data).

Når immunt anti-RhD oppdages, vil den gravide følges opp med tanke på hemolytisk sykdom hos foster og nyfødt og behandles adekvat, slik det gjøres i dag. Det er også viktig å huske at hemolytisk sykdom hos foster og nyfødt kan oppstå som følge av andre blodtypeimmuniseringer.

Profylakseprogrammet må opprettholdes i all overskuelig fremtid, ettersom faren for immunisering alltid vil være til stede hos en RhD-negativ gravid som bærer et RhD-positivt foster. Med denne strategien forventer vi at RhD-immunisering i svangerskapet vil bli ytterligere betydelig redusert.

Vi takker Nasjonalt folkehelseinstitutt [Dødsårsaksregisteret og Medisinsk fødselsregister] ved Olaug Margrete Askeland og Dag Moster for data til analyse av dødelighet og sykkelighet av hemolytisk sykdom hos foster og nyfødt hos nyfødte.

Çiğdem Akalın Akkök (f. 1960)

er ph.d., spesialist i immunologi og transfusjonsmedisin og overlege ved Avdeling for klinisk immunologi och transfusjonsmedisin,

Labmedisin Skåne, Lund. Hun er leder ved Nasjonalt kompetansesenter for blodtypeserologi, Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin, Oslo universitetssykehus. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Torbjørn Moe Eggebø (f. 1955)

er spesialist i fødselshjelp og kvinnesykdommer og seksjonsoverlege ved Nasjonalt senter for fostermedisin, St. Olavs hospital, og førsteamanuensis ved Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet. Doktorgradsavhandlingen omhandler bruk av ultralyd under fødsel. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Torvid Kiserud (f. 1944)

er dr.med. og spesialist i fødselshjelp og kvinnesykdommer. Han er overlege ved Seksjon for fostermedisin og ultralyd, Kvinneklubben, Haukeland universitetssykehus, og professor ved Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Bergen. Spesialfeltet er fosterutvikling, sirkulasjon og diagnostikk. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Hans Erik Heier (f. 1944)

er professor emeritus i transfusjonsmedisin ved Universitetet i Oslo og tidligere avdelingsoverlege ved Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin, Oslo universitetssykehus. Spesialfeltet er blodtype- og svangerskapsimmunologi. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Litteratur

- Bowman JM. RhD hemolytic disease of the newborn. *N Engl J Med* 1998; 339: 1775–7.
- Diamond LK, Blackfan KD, Baty BJ. Erythroblastosis fetalis and its association with universal edema of the fetus, icterus gravis neonatorum and anemia of the newborn. *J Pediatr* 1932; 1: 269–309.
- Hawksley JC, Lightwood R. A contribution to the study of erythroblastosis: Icterus gravis neonatorum. *Q J Med* 1934; 3: 155–210.
- Darrow RR. Icterus gravis (erythroblastosis) neonatorum. An examination of etiologic considerations. *Arch Pathol (Chic)* 1938; 25: 378–417.
- Levine P, Stetson RE. An unusual case of intragroup agglutination. *JAMA* 1939; 113: 126–7.
- Landsteiner K, Wiener AS. An agglutinable factor in human blood recognizable by immune sera for Rhesus blood. *Proc Soc Exp Biol* 1940; 43: 223.
- Landsteiner K, Wiener AS. Studies on an agglutinin (Rh) in human blood reacting with anti-Rhesus sera and with human isoantibodies. *J Exp Med* 1941; 74: 309–20.
- Klein HG, Anstee DJ. Mollison's blood transfusion in clinical medicine. 12. utg. Somerset, NJ: Wiley, 2014: 182–3.
- Levine P, Katzin PM, Burnham L. Isoimmunization in pregnancy. *JAMA* 1941; 116: 825–7.
- Levine P. The influence of the ABO system on Rh hemolytic disease. *Hum Biol* 1958; 30: 14–28.
- Betke K, Kleihauer E. Fetal and residual hemoglobin in the erythrocytes and erythroblasts of human fetuses and newborn infants. *Blut* 1958; 4: 241–9.

- Erythroblastosis FR. *Lancet* 1960: 526.
- Clarke CA. Preventing rhesus babies: the Liverpool research and follow up. *Arch Dis Child* 1989; 64: 1734–40.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Routine antenatal anti-D prophylaxis for Rh D-negative women. <http://guidance.nice.org.uk/TA156> (9.3.2016).
- Tovey LA. Towards the conquest of Rh haemolytic disease: Britain's contribution and the role of serendipity. *Transfus Med* 1992; 2: 99–109.
- Koby L, Grunbaum A, Benjamin A et al. Anti-D in Rh(D)-negative pregnant women: are at-risk pregnancies and deliveries receiving appropriate prophylaxis? *J Obstet Gynaecol Can* 2012; 34: 429–35.
- Tiblad E, Westgren M, Pasupathy D et al. Consequences of being Rhesus D immunized during pregnancy and how to optimize new prevention strategies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013; 92: 1079–85.
- Årsberetninger 1945 og 1946. Oslo: Statens institutt for folkehelse, 1946.
- Kornstad L. Fifteen years' experience with postpartum Rh prophylaxis in Norway (1969–83): incidence of new cases of anti-D and other clinically important blood group antibodies in pregnant women. *NIPH Ann* 1987; 10: 3–10.
- Flesland SJ, Sjøberg JJ. Blodtransfusjonstjenesten i Norge. Statistikk for 2013. <https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/1084/Transfusjonsstatistikk%202013.pdf> (9.3.2016).
- Heier HE, Berge LN, Hervig T et al. Immunisering i svangerskapet. *Tidsskr Nor Legeforen* 2009; 129: 2016–8.
- 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.
- MacKenzie IZ, Bowell P, Gregory H et al. Routine antenatal Rhesus D immunoglobulin prophylaxis: the results of a prospective 10 year study. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 492–7.
- Chilcott J, Lloyd Jones M, Wight J et al. A review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of routine anti-D prophylaxis for pregnant women who are rhesus-negative. *Health Technol Assess* 2003; 7: iii–62.
- Daniels G, Finning K, Martin P. Noninvasive fetal blood grouping: present and future. *Clin Lab Med* 2010; 30: 431–42.
- Wikman AT, Tiblad E, Karlsson A et al. Noninvasive single-exon fetal RHD determination in a routine screening program in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 2012; 120: 227–34.
- Clausen FB, Christiansen M, Steffensen R et al. Report of the first nationally implemented clinical routine screening for fetal RHD in D- pregnant women to ascertain the requirement for antenatal RhD prophylaxis. *Transfusion* 2012; 52: 752–8.
- de Haas M, van der Ploeg CPB. A nation-wide fetal RHD screening programme for targeted antenatal and postnatal anti-D. *ISBT Sci Ser* 2012; 7: 164–7.
- Blaas H-G, Husebekk A, Haugen G et al. Veileder i fødselshjelp 2014. <http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-gynekologisk-forening/Veiledere/Veileder-i-fodsels-hjelp-2014/> (9.3.2016).
- Evaluering av bioteknologiloven 2015. <https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/997/Evaluering-av-bioteknologiloven-2015-IS-2360.pdf> (9.3.2016).

Mottatt 17.6. 2015, første revisjon innsendt 27.10. 2015, godkjent 9.3. 2016. Redaktør: Tor Rosness.



Engelsk oversettelse på www.tidsskriftet.no