

# Rh-profylax eller ej?

Kvinnoklinikerna bör själva avgöra om medicinska skäl motiverar behandlingen

Rh-profylaktisk behandling till RhD-negativa kvinnor som fött RhD-positiva barn infördes i Sverige vid slutet av 1960-talet. Denna behandling har lett till en dramatisk minskning av D-immunisering under graviditet. Nya behandlingsmöjligheter, som intrauterin transfusion och bättre möjligheter att behandla prematura barn, har starkt bidragit till att minska såväl morbiditet som mortalitet i Mb hemolyticus neonatorum [1-3].

## Bakgrund

D-immunisering uppkommer om RhD-positiva erythrocyter passerar över från fostrets cirkulation till moderns. Detta sker i ökande frekvens med ökande graviditetslängd, och är vanligast i samband med partus, speciellt om denna är komplicerad. Till en början gavs därför Rh-profylaktisk behandling omedelbart efter partus. Senare data visade att behandlingen hade effekt även om tidsintervallet ökades till 72 timmar eller mer [1, 4, 5].

Tillförsel antenatalt av anti-D i syfte att förhindra immunisering hos en liten andel kvinnor som trots behandling visat sig kunna bli immuniserad diskuterades tidigt men ansågs kunna skada ett RhD-positivt foster. I försök kunde man visa att så ej var fallet även om den antenatalt tillförda dosen anti-D var relativt hög. Ännu föreligger inga tillräckligt stora och tillförlitliga studier, men det är sannolikt att en dos anti-D, tillförd i 28:e graviditetsveckan, kan förhindra uppkomst av D-immunisering hos de flesta kvinnor [6].

D-immunisering kan uppkomma även efter abort. Vid spontanabort är mängden fetala erythrocyter i moderns cirkulation mycket låg, inte över 0,05 ml. Vid inducerad abort med instrumentellt ingrepp, däremot, är mängden större än 0,05 ml i 5 procent och större än

0,5 ml i 2 procent av fallen [7, 8]. Det krävs minst 0,1 ml erythrocyter för att inducera immunisering [1].

## Föreskrifter finns

År 1975 gav Socialstyrelsen ut rekommendationer, vilka reviderades 1987. I båda utgåvorna angavs att Rh-profylax skulle ges till RhD-negativa ej D-immuniserade kvinnor som fött RhD-positiva barn eller som aborterat, även om instrumentellt ingrepp ej utförts.

År 1992-1993 anmäldes två läkare till Ansvarsnämnden för att ha underlåtit att blodgruppera och ge Rh-profylax till en RhD-negativ kvinna med spontanabort i 7:e-8:e graviditetsveckan där exeres ej utförts. Socialstyrelsens bedömning var att risken för immunisering varit liten i detta fall och att handläggningen skett i enlighet med den praxis som tillämpades vid ett flertal kliniker, trots att Socialstyrelsen föreskrivit annorlunda. Bl a av detta skäl ansågs en översyn och modernisering av föreskrifterna angelägen.

Nya råd och föreskrifter kom 1997 (SOSFS 1997:9), vari angavs att Rh-profylaktisk behandling ej behöver ges till kvinnor med spontanabort före 10:e graviditetsveckan om instrumentellt ingrepp ej genomförts. Detta ledde, trots en omfattande remissrunda, till diskussion och protester [9].

Socialstyrelsen såg det därför angeläget att söka kartlägga huruvida incidensen av nyuppkommen D-immunisering i Sverige ökat under den senaste tioårsperioden, vilket i så fall skulle kunna bero på metodglidning i fråga om Rh-profylaktisk behandling.

## STUDIENS UPPLÄGGNING

Studien lades upp på följande sätt:

1. Blodcentraler på region- och läns-sjukhus ombads ta fram sitt material från den senaste tioårsperioden av nyuppkomna D-immuniseringar, inklusive befintliga kliniska data.

2. I de fall då kliniska data ej förelåg tillskrevs respektive kvinnoklinik för kompletterande uppgifter, dvs huruvida dessa kvinnor tidigare varit gravida/haft aborter/fått Rh-profylaktisk behand-

## Sammanfattat

- En enkätundersökning har genomförts för att utröna huruvida incidensen av D-immunisering under graviditet ökat under senare år på grund av uraklåtenhet att ge Rh-profylax till kvinnor med tidig spontanabort. Uppgifter erhöles för åren 1991-1998 avseende 620 kvinnor med nyupptäckt D-immunisering.
- Antalet immuniseringar med titer >64 var litet. Antalet immuniseringar med titer <64 eller där titer ej angivits sjunker under observationstiden, både i absoluta tal och relaterat till antalet födda.
- 19 procent av kvinnorna var av icke-nordisk härkomst och hade tidigare fött barn i länder där Rh-profylaktisk behandling med stor sannolikhet ej givits.
- Det var ej möjligt att klarlägga i vilken omfattning man underlåtit att ge Rh-profylax till kvinnor med tidig spontanabort. Det finns dock inga tecken på en ökande incidens av D-immunisering, snarare tvärtom. Rh-profylaktisk behandling till denna patientgrupp är därför onödig.
- Det finns inget starkt behov att ge bindande direktiv för detaljerna i Rh-profylaxen. Det är troligen en fördel om behandlingsrutinerna kan läggas i händerna på professionen och bli föremål för kostnadseffektivitetsanalys.

## Författare

LISBETH MESSETER

docent f d chefsöverläkare, blodcentralen, Universitetssjukhuset i Lund  
E-mail: messeter@lund.mail.telia.com

**Tabell I.** Antal nya immuniseringar 1991–1998 hos nordiska/icke-nordiska kvinnor. Titerangivelsen avser IAT. I vissa fall med mycket »svaga» antikroppar fanns notering att det sannolikt rört sig om anti-D som tillförts ante partum. Dessa återfinns i kolumn 1 (profylaxanti-D).

År	1 Profylax anti-D	2 Ej titer- angivelse	3 Titer >1	4 Titer 1	5 Titer >1 <8	6 Titer >8 <64	7 Titer >64 <500	8 Titer >500	9 Ålder >45 år	10 Σ kolumn 2–8
1998 Nordiska	3	6	2	6	5	8	3	0	4	30
Övriga	0	1	1	2	1	1	0	0	0	6
1997 Nordiska	0	10	3	9	13	6	3	0	3	44
Övriga	0	3	2	0	2	2	0	0	0	9
1996 Nordiska	5	6	5	4	15	12	2	2	5	46
Övriga	0	4	1	1	4	5	4	0	0	19
1995 Nordiska	1	12	5	13	10	5	2	0	4	47
Övriga	0	2	1	3	3	1	1	0	0	11
1994 Nordiska	8	12	12	14	14	13	4	0	4	69
Övriga	0	1	1	3	4	1	2	0	0	12
1993 Nordiska	9	15	8	14	15	10	0	2	3	64
Övriga	2	1	3	2	2	4	1	0	0	13
1992 Nordiska	10	10	9	14	16	11	5	4	5	69
Övriga	0	1	2	1	6	6	5	0	1	21
1991 Nordiska	1	10	9	9	15	19	8	3	2	73
Övriga	1	2	3	3	2	5	1	0	0	16

ling. Dessutom frågades om man rutinmässigt gav Rh-profylaktisk behandling till kvinnor med spontanabort före 10:e graviditetsveckan. Vid nekande svar ombads man ange hur länge denna praxis tillämpats.

Frågeformulär sändes ut i slutet av 1998. Under våren och fram till september 1999 erhöles material från ett antal blodcentraler, dock ej samtliga. En del förlossningsavdelningar hade lagts ner, varför kliniska data ej var åtkomliga, andra centraler angav tidsbrist. Det samlade materialet omfattar uppgifter från de flesta blodcentraler upp till Mälardalen samt Uppsala-regionen.

I ett fåtal fall fanns kliniska uppgifter, de flesta ofullständiga. Endast några få kvinnokliniker hade möjlighet att gå igenom sitt material; de flesta angav att man i dagens ekonomiska läge ej kunde avsätta personal för uppgiften.

## RESULTAT

Sammanlagt erhöles 931 formulär, varav ca 200 från tiden före 1989. För åren 1989 och 1990 saknades uppgifter från en av de större centralerna, varför endast data för perioden 1991–1998 sammanställdes. Det redovisade materialet omfattar uppgifter för 620 kvinnor.

Hela materialet för perioden 1991–1998 redovisas i Tabell I. Eftersom man på blodcentralerna observerat förhållandevis många nyupptäckta immuniseringar hos kvinnor från utomnordiska länder har kvinnor med tydligt icke-nordiska namn (i en del fall har härkomst angivits) redovisats i en särskild rad i tabellen. I denna grupp återfinns framför allt kvinnor från det forna

Jugoslavien, från Iran, Sovjetunionen och Afrika. För flera av dessa finns uppgifter som klart visar att de ej fått Rh-profylaktisk behandling (t ex förlöst i källare i Sarajevo).

## Klassificering efter titer osäker

I de flesta fall, men ej alla, fanns angivelse av antikroppstiter, vilken i viss mån avspeglar immuniseringens svårighetsgrad; indelning har därför gjorts efter denna. Den titer som redovisas i tabellen avser IAT (indirekt antiglobulin-test, Coombs' test). Titrar från olika laboratorier är inte direkt jämförbara, dessutom förekommer olika metodik med olika känslighet. Detta gör att klassificeringen efter titer är osäker. Titeren har dock använts som redovisningsmått för att ge en uppfattning om incidensen av allvarlig immunisering 30 år efter införande av Rh-profylaktisk behandling.

Det totala antalet nya immuniseringar under perioden 1991–1998 i förhållande till antalet födda under dessa år framgår av Figur 1. I Figur 2 redovisas i tre separata kurvor fördelning efter hög respektive låg titer hos kvinnor med nordiska namn samt immuniseringar hos icke-nordiska kvinnor, oavsett titer.

Av tabellen framgår att de flesta kvinnorna uppvissade en låg eller mycket låg anti-D-titer. Det är möjligt att det bland dessa finns kvinnor som ej är immuniserade, men hos vilka man påvisat rester av anti-D som tillförts ante partum. Här kan även finnas fall av »överdiagnostik», dvs där man från blodcentralen flaggat för att en D-immunisering kan vara på gång, men där fynden ej är reproducerbara vid ett senare undersökningstillfälle.

De svåra immuniseringarna (IAT mer än 64) är däremot få och antalet är i stort sett konstant, utom under de två första åren av observationstiden. Antalet kvinnor med nya immuniseringar – mindre allvarliga eller med okänd titer – sjunker däremot både i absoluta tal och relaterat till antalet födda.

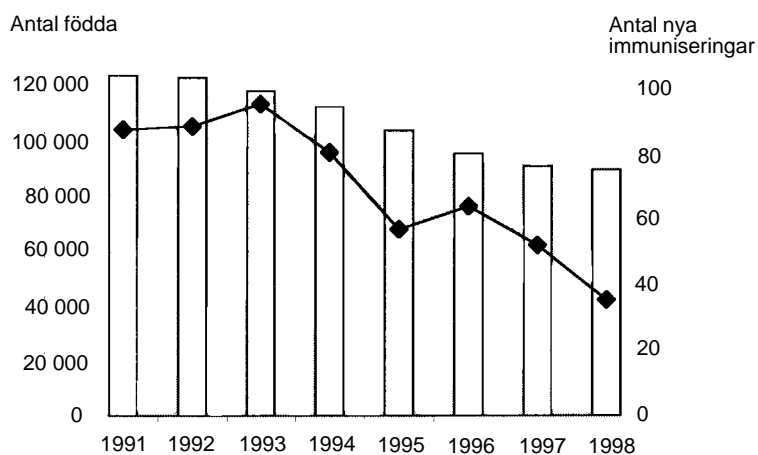
## Immunisering hos icke-nordiska kvinnor

Immunisering hos icke-nordiska kvinnor svarar för nästan en femtedel, eller 19 procent (15–29 procent under observationsperioden) av det totala antalet. Det förefaller därför snarare som om en absolut minskning i incidensen av D-immunisering hos nordiska kvinnor skulle föreligga. Detta blir ännu tydligare i Figur 3, där de icke-nordiska kvinnorna har uteslutits.

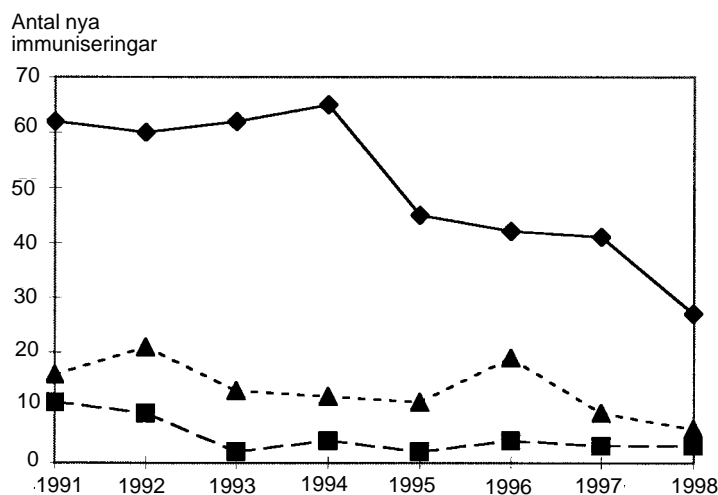
## DISKUSSION

Rh-profylaktisk behandling rekommenderas – dock i varierande dos – i de flesta länder till alla RhD-negativa kvinnor som föder RhD-positiva barn, liksom till kvinnor som genomgår sen abort (efter 12:e veckan) samt vid instrumentellt avbrutande av graviditet. Vid spontanabort före 10:e–12:e graviditetsveckan varierar rekommendationerna: I USA [10] rekommenderas att alla aborterande kvinnor behandlas, oavsett typ eller tidpunkt. I Storbritannien behandlas inte kvinnor med tidiga spontanaborter [11].

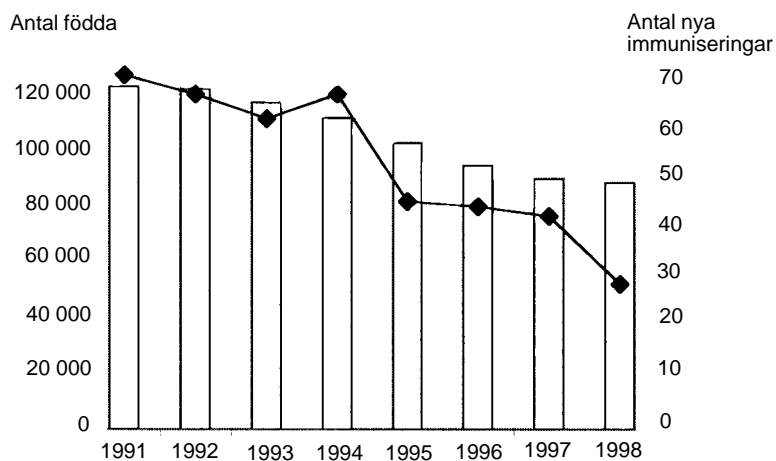
Risken för immunisering efter en tidig spontanabort där instrumentellt ingrepp ej företagits torde av flera skäl vara mycket liten. Vid de flesta tidiga



**Figur 1.** Det totala antalet immuniseringar per år under åren 1991–1998 (heldragen linje) i jämförelse med antal födda (ofyllda staplar).



**Figur 2.** Nya immuniseringar under åren 1991–1998 indelade efter titer och kvinnans härkomst. Kurvan överst representerar nordiska kvinnor med titer under 64, därunder nordiska kvinnor med titer över 64. Den understa kurvan avser icke-nordiska kvinnor oavsett titer.



**Figur 3.** Totala antalet nya immuniseringar 1991–1998 hos kvinnor med tydligt nordiska namn (heldragen linje) i jämförelse med antalet födda (ofyllda staplar) respektive år.

spontanaborter i vecka 8–15 är fostret dött före vecka 8 och många av de tidiga aborterna är ofostriga [12]. Rh-antigen kan påvisas på erytrocyter från vecka 6, men fostrets blodvolym är liten och studier har visat att såväl förekomst som volym av fetomaternal blödning är låga under hela den första trimestern [7, 8].

### Metodglidning?

Det är dessvärre inte möjligt att klart ange i vilken omfattning metodglidning skett på de olika kvinnoklinikerna avseende behandling till kvinnor med tidig spontanabort utan instrumentellt ingrepp. Några kliniker har svarat att man alltid givit Rh-profylaktisk behandling, andra att man inte givit behandling men att omfattningen i vilken detta underläts inte säkert kan anges. Andra åter har inte besvarat frågan.

Det torde vara sannolikt att man i stor utsträckning inte givit behandling i dessa fall. Om detta hade medfört en ökande incidens av D-immunisering borde det ha avspeglats i det aktuella resultatet även om materialet i föreliggande studie inte omfattar hela landet. Om samtliga immuniseringar hade kunnat registreras hade det totala antalet varit större, men lutningen på kurvan sannolikt densamma eftersom det inte finns anledning förmoda att immunisering är vanligare i de delar av landet som inte ingår i studien.

Uppgifterna är delvis ofullständiga och inte helt jämförbara i alla avseenden. Observationstiden omfattar endast åtta år. Trots detta ger resultatet ett klart intryck av dels att incidensen av nyuppkommen D-immunisering relaterar väl till antalet födda under observationsperioden, dels att någon påvisbar ökning ej skett under denna period, snarare tvärtom.

### Kvinnoklinikerna får avgöra

Socialstyrelsens reaktion på diskussionen och kritiken i detta fall har varit att upphäva SOSFS 1997:9. Skälen härtill är att Socialstyrelsen allt mindre ser som sin uppgift att detaljstyra vården, vilket är väl motiverat, särskilt när en sedan länge etablerad behandlingsmetod diskuteras. Det står således kvinnoklinikerna fritt att avgöra huruvida det finns medicinska skäl som motiverar behandlingen i fråga. Härvid är kostnadseffektivitet givetvis en faktor som måste övervägas.

Min personliga uppfattning är att risken förknippad med utebliven behandling i samband med tidiga spontanaborter är försumbar. I stället vore det klokt att överväga tillförsel av anti-D i graviditetsvecka 28–32. Härigenom torde man ytterligare kunna minska inciden-

sen av D-immunisering hos gravida kvinnor [13].

Det är med beklagande man nödgas konstatera att svensk sjukvård idag inte har medel avsatta för uppföljningar av det slag som gjorts på frivillighetens väg i denna studie, men som borde vara ett led i ett angeläget kvalitetsarbete. Med systematisk prospektiv uppföljning skulle dessutom mycket säkrare vårdunderlag erhållas.

### Sammanfattning

En enkätundersökning har genomförts för att utvärdera om incidensen av D-immunisering under graviditet ökat under senare år på grund av uraktlåtenhet att ge Rh-profylax till kvinnor med tidig spontanabort. Data erhöles från ett flertal blodcentraler och kvinnokliniker, men ej alla; uppgifterna var i många fall ofullständiga och inte direkt jämförbara.

Uppgifter erhöles beträffande 620 kvinnor med nyupptäckt D-immunisering för åren 1991–1998. Antikroppstiter angavs i flertalet fall. Antalet immuniseringar med titer >64 var litet. Antalet immuniseringar med titer <64, eller där titer ej angivits, sjunker under observationstiden både i absoluta tal och relaterat till antalet födda. 19 procent av de 620 kvinnorna var av icke-nordisk härkomst och hade tidigare fött barn i länder där Rh-profylaktisk behandling med stor sannolikhet ej givits.

Det var ej möjligt att klarlägga i vilken omfattning man underlåtit att ge Rh-profylax till kvinnor som genomgått tidig spontanabort, men det förefaller sannolikt att så skett i betydande omfattning. Även om uppgifterna i studien inte omfattar hela landet, är ofullständiga och endast spänner över åtta år finns inga tecken på en ökande incidens, snarare tvärtom. Rh-profylaktisk behandling till denna patientgrupp är därför onödig.

### Referenser

1. Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M. Blood transfusion in clinical medicine, 9th ed. Oxford: Scientific Publications, 1993.
2. Belfrage P, Thomassen P, Floberg J, Åkerblom O, Broberger U. Alloimmunization during pregnancy. Clinical results from 1983 to 1989 in a Scandinavian University Hospital. Acta Obstet Gynecol Scand 1992; 71: 273-7.
3. McMaster conference on prevention of Rh immunization. Vox Sang 1979; 36: 50-64.
4. Dunn LJ. Prevention of isoimmunization in pregnancy developed by Freda and Gorman. Obstet Gynecol Surv 1999; 54 (suppl): 1-6.
5. Samson D, Mollison PL. Effect on primary Rh immunization of delayed administration of anti-Rh. Immunology 1975; 28: 349-57.
6. Urbaniak SJ. The scientific basis of antenatal prophylaxis. Br J Obstet Gynaecol 1998; 105 suppl 18: 11-8.
7. Matthews CD, Matthews AEB. Transpla-

cental haemorrhage: spontaneous and induced abortion. Lancet 1969; i: 694.

8. Jørgensen J. Foeto-maternal blødning [dissertation]. Köpenhamn, 1975.
9. Belfrage P, Nielsen S. Oklart om profylax mot Rh-immunisering. Läkartidningen 1998; 95: 708-10.
10. ACOG practice bulletin: Prevention of Rh D alloimmunization. Int J Gynecol Obstet 1999; 66: 63-70.
11. Lee D, Contreras M, Robson SC, Robeck CH, Whittle MJ. Recommendation for the use of anti-D immunoglobulin for Rh prophylaxis. Transfus Med 1999; 9: 93-7.
12. Gabbe SJ, Niebyl JR, Simpson JL, eds. Obstetrics. Normal and problem pregnancies. New York: Churchill Livingstone, 1986
13. Urbaniak SJ. Consensus conference on anti-D prophylaxis. Transfusion 1998; 38: 97-9.

Se även medicinsk kommentar i detta nummer.

### Summary

#### Rh immunization rate in pregnancy

Lisbeth Messeter

Läkartidningen 2000; 97: 6030-3.

In order to find out whether or not the incidence rate of RhD-immunization has increased in pregnant women who were not given antenatal prophylaxis a survey was carried out comprising 620 women. It was evident that the number of new immunizations had decreased, both in absolute numbers and in relation to the number of births during the years 1991–1998. Hence prophylactic anti-D seems not to be indicated, neither for this group of women nor for women who have had a spontaneous abortion.

Correspondence: Lisbeth Messeter, Bülow Hübés Väg 6, SE-216 18 Limhamn, Sweden.

E-mail: messeter@lund.mail.telia.com