

5. Screening under graviditet

Det ska finnas ett program för screening av erythrocytantikroppar vid varje mödravårdsenhet/kvinnoklinik. Målsättningen är att screeningprogrammen ska vara samordnade och förankrade, så att kvinnor i Sverige så långt som möjligt erbjuds samma kontroller och behandling. Vid antikroppsscreeningen görs även ABO- och RhD bestämning.

Syftet med blodgruppering och antikroppsscreening under graviditet är att:

- Upptäcka kliniskt signifikanta erythrocytantikroppar som kan påverka fostret och/eller det nyfödda barnet.
- Uppmärksamma eventuella problem vid transfusionsbehov till både mor och barn. Exempelvis kan det gälla vid behov av blod med ovanlig blodgruppskombination, vid förekomst av multipla erythrocytantikroppar eller behov av sällsynt blodtyp vid immunisering mot högincidensantigen.
- Bestämma RhD typ eftersom de kvinnor som är RhD negativa ska behandlas med RhD profylax om barnet är RhD positivt.

Hos cirka en procent av de gravida kvinnorna påvisas erythrocytantikroppar som kan ha klinisk signifikans (1,2). Det är viktigt att erythrocytimmuniseringar av betydelse upptäcks i tid, så att kontroller och behandlingar kan sättas in för att förhindra allvarlig sjukdom eller död hos fostret eller det nyfödda barnet. Oftast har antikropparna ingen eller endast liten klinisk betydelse, men i några fall krävs upprepad monitorering och bedömning fram till förlossningen. I ett fåtal fall är immuniseringen mycket allvarlig och kräver behandling med blodtransfusioner till fostret. Rutinmässigt görs ingen screening för ABO immunisering. ABO antikroppar orsakar inte hemolys hos

fostret prenatalt, men kan hos det nyfödda barnet ge positiv direkt antiglobulin test (DAT) och behandlingskrävande hemolys (HDN), se kapitel 3.

I Storbritannien, som har välgrundade nationella riktlinjer, screenas alla kvinnor, RhD positiva såväl som RhD negativa, två gånger under graviditeten, i första trimestern och i graviditetsvecka 28 (2). Syftet är att påvisa samtliga erythrocytantikroppar som kan vara skadliga för fostret, d.v.s. även andra antikroppsspecificiteter än anti-D. RhD positiva kvinnor har lika stor risk som RhD negativa kvinnor att bilda andra antikroppar än anti-D (3). Denna rutin tillämpas även i flera andra europeiska länder. I Sverige varierar rutinen för screening mellan olika regioner. I några regioner kontrolleras RhD positiva kvinnor bara i första trimestern och RhD negativa kvinnor ytterligare en till två gånger, medan andra regioner följer de brittiska riktlinjerna och screenar alla vid två tillfällen. Med målsättning att erbjuda alla gravida kvinnor jämlik och säker vård samt underlätta uppföljning och utvärdering, så är rekommendationen att denna rutin implementeras i hela landet.

Rekommendation

- ALLA gravida blodgrupperas och screenas för erythrocytantikroppar vid första mödravårdsbesöket, idealt i graviditetsvecka 10-12.
- ALLA gravida screenas för erythrocytantikroppar också i graviditetsvecka 27-29. Provet bör tas i nära anslutning till, men före det att rutinmässig antenatal RhD profylax ges.

- ALLA RhD negativa kvinnor bör dessutom erbjudas fetal RHD screening och Rh-profylax ges till de som bär på ett RHD positivt foster, se kapitel 6.

Syftet med screening av alla gravida i graviditetsvecka 27-29 är att upptäcka erythrocytantikroppar, som kan ge allvarlig hemolytisk sjukdom hos fostret och det nyfödda barnet. Kvinnor som haft negativ antikroppsscreening i första trimestern kan utveckla kliniskt viktiga erythrocytantikroppar under pågående graviditet (4). Ett ytterligare skäl är en ökning av antalet gravida kvinnor från andra delar av världen som kommer till Sverige. Hos dessa kan det upptäckas ovanliga antikroppar som kan vara kliniskt signifikanta och dessutom är sällsynta för svenska förhållanden (5). En immunisering som sker efter andra trimestern orsakar sällan en allvarlig påverkan på fostret i aktuell graviditet, och det finns därför ingen indikation för ytterligare rutinmässig provtagning efter graviditetsvecka 29, vid negativ antikroppsscreening (2,4).

Se Appendix 1, Rekommendation mödravårdsscreening.

Screening av fetal RHD genotyp

Med icke invasiv prenatal diagnostik (NIPD) kan fostrets RHDgen påvisas i blodet hos en RhD negativ kvinna. Metoden innebär att fritt cirkulerande DNA extraheras och att en gen som saknas hos modern kan påvisas i fostrets DNA. Primärt har metoden använts för att hos immuniserade kvinnor bestämma fostrets genotyp, och därmed risk för fostret. Men NIPD har också införts för screening av RhD negativa kvinnor, i syfte att bestämma vilka som bär på ett RHD positivt foster och därmed har fördel av RhD profylax antenatalt. Koncentrationen av fetalt DNA ökar under graviditeten, men kan påvisas redan från graviditetsvecka 7 (6). Danmark var först med att erbjuda nationell fetal RHD screening och riktad RhD profylax 2010, följt av Nederländerna 2011, Finland 2014, Norge 2016 (7-11). I de

övriga nordiska länderna har man generellt valt att screena mellan graviditetsvecka 24 och 26 och RhD profylax ges mellan graviditetsvecka 28 och 30. I Stockholm utfördes en screeningstudie under 2009-2011, där alla RhD - negativa kvinnor erbjöds deltagande (12, 13). Provet för screening togs vid första besöket på mödravårdscentralen, vanligen i graviditetsvecka 8-13 och RhD profylax gavs i graviditetsvecka 29 till dem med ett RHD positivt foster. Rutinen med tidig screening är idag säker, där de flesta inklusive vi, rapporterar en sensitivitet på 99,9-100 procent, förutsatt att provet inte tas före graviditetsvecka 8, då fetalt DNA ofta inte är påvisbart. Provet bör i rutin inte tas före graviditetsvecka 10 på grund av osäker datering av graviditeten. Även vid flerbörd detekteras RHD genen, om minst ett foster är RHD positivt. Fördelen med tidig screening är att immuniseringsprovtagning kan planeras optimalt under hela graviditeten och riktad RhD profylax kan ges även vid fostervattenprov, moderkaksprov, missfall och annan intervention. Flera internationella studier bekräftar att NIPD för fetal RHD screening kan utföras i slutet av första trimestern med hög sensitivitet och specificitet (14-16). Om fostret är genotypat prenatalt behöver blodgruppering inför Rh-profylax inte göras i navelsträngsblod vid födelsen, då tillförlitligheten av fetal typning är mycket hög.

I Stockholmsregionen har man efter att studien avslutades 2011, erbjudit alla RhD negativa kvinnor fetal RHD screening och övriga regioner har successivt implementerat screeningen.

Kostnadseffektivitet för fetal RHD screening och riktad profylax

Baserat på faktiska data från Stockholmsstudien har en kostnadseffektivitetsanalys gjorts (17). Kostnaderna för studieprogrammet under åren 2010-2011, med fetal RHD screening i tidig graviditet och riktad antenatal RhD profylax i graviditetsvecka 29 jämfördes med kostnaderna för rutinen som användes under åren 2008-2009, som inte inklude-

rade antenatal RhD profylax. Med införande av screening och riktad antenatal profylax minskade incidensen av RhD immunisering från 0,46 procent till 0,19 procent hos RhD negativa kvinnor. Beräknat på 120.000 graviditeter årligen i Sverige innebär det en minskning i antal från 77 till 32 nya RhD immuniseringar per år. Jämfört med föregående rutin, då ingen rutinmässig antenatal RhD profylax gavs, beräknas införande av ett nytt program som inkluderar fetal screening och antenatal profylax ge en besparing på cirka 300 SEK per RhD negativ kvinna. Besparingarna beräknades på lägre kostnader för provtagning under den aktuella graviditeten. I en scenarioanalys jämfördes studieprogrammet med den rutin som används i många länder, att ge rutinmässig antenatal RhD profylax till alla RhD negativa kvinnor utan att bestämma fostrets RHD typ. Det beräknas ge ytterligare besparing på ca 150 SEK per RhD negativ kvinna. Den högre kostnaden för riktad profylax beror på kostnaden för testet för RHD bestämning av fostret och ett predikerat högre antal immuniseringar, om testet antas ha en sensitivitet på 99,8 procent. Det bör dock beaktas, att antenatal RhD profylax till alla RhD negativa kvinnor innebär att 40 procent av kvinnorna behandlas helt i onödan med ett humant plasmaläkemedel, som är en bristvara och som kan medföra en risk, om än liten, för biverkningar. Beräkningarna av kostnadseffektivitet gjordes konservativt i studien, och baserades bara på den aktuella graviditeten, medan besparingar i provtagning och behandling väsentligen görs vid de efterföljande graviditeterna, som oftast är mer påverkade vid erythrocytimmuniseringar. Sammantaget finns övertygande hälsoekonomiskt stöd för införande av en rutin med riktad antenatal RhD profylax.

Baserat på dessa argument rekommenderas att alla RhD negativa kvinnor i Sverige erbjuds fetal screening och riktad RhD profylax. Denna rutin är införd eller planeras i flera andra europeiska länder (18).

Etiska aspekter

Sedan NIPD infördes för bestämning av fostrets RHDgen via moderns blod har rutinmässig antenatal RhD profylax till samtliga RhD negativa gravida ifrågasatts ur etisk synvinkel (19). Om man ger alla RhD negativa gravida RhD profylax åsidosätts först och främst de etiska principerna om att göra nytta och inte skada. RhD profylax är ett humant plasma-preparat där tillgången är begränsad och det gör ingen nytta hos de 40 procent av de RhD negativa kvinnorna som väntar ett RhD negativt barn, samtidigt som det har en liten, men potentiell risk, för smitta eller annan komplikation. Även de etiska principerna om autonomi och rättvisa frångås om man inte erbjuder screening av fetal RHD genotyp i hela Sverige. Att inte erbjuda någon antenatal RhD profylax till RhD negativa kvinnor innebär en mer än fördubblad risk för RhD immunisering, som i sin tur medför ett ökat vårdbehov och allvarlig sjukdom definierat som behandling med intrauterina eller postnatala blodtransfusioner till barnen i 20-30 procent av fallen.

Provtagning och remiss

Vid provtagning för blodgruppering och antikroppsscreening måste identitetskontroll utföras och rör och remiss märkas enligt gällande föreskrifter (SOSFS 2009:29). Det är av betydelse vid bedömningen av provresultat om kvinnan varit utsatt för tidigare immuniseringstillfällen. Det är viktigt att det på remissen anges tidigare transfusioner, tidigare graviditeter, beräknad partus, om RhD profylax givits och om kvinnan genomgått IVF-behandling med ev. ägg- eller spermadonation eller stamcellstransplantation.

För fetal RHD bestämning krävs ett extra 6-7mL EDTA rör. Provet kan skickas från den lokala blodcentralen med vanlig post, till de universitetskliniker där analysen görs. Svar fås vanligtvis inom en till två veckor.

RhD negativ BAS-test

En rutin som inkluderar antenatal RhD profylax i graviditetsvecka 28-30 till alla RhD negativa kvinnor med ett RhD positivt foster medför att en BAS-test blir positiv vid partus för majoriteten av dessa kvinnor. Det gör att det krävs MG-test vid blodbeställning inför planerade kejsarsnitt eller vid akuta blödningar, vilket kan fördröja blodtransfusion. I flera regioner har man infört en s.k. RhD negativ BAS-test som tillämpas för de kvinnor som har fått RhD profylax. RhD negativa testceller, utvalda för att uttrycka alla andra kliniskt viktiga erythrocytantigen, används i den RhD negativa BAS-testen. Enbart RhD negativt blod får lämnas ut på en RhD negativ BAS-test.

FAKTARUTA 1

Blodgruppering i mödravården

- Blodgruppering och erythrocytantikroppsscreening rekommenderas hos alla i graviditetsvecka 10-12. Upprepad erythrocytantikroppsscreening rekommenderas i graviditetsvecka 27-29.
- EDTA rör och remiss måste märkas och identitetskontroll göras enligt gällande författning (SOSFS 2009:29).
- Tidigare transfusioner, tidigare graviditeter, beräknad partus, om RhD profylax givits och om kvinnan genomgått IVF-behandling med ev. ägg- eller spermadonation eller stamcellstransplantation ska anges.

FAKTARUTA 2

Fetal *RHD*-screening

- Alla RhD negativa kvinnor i Sverige bör erbjudas fetal *RHD*-screening och riktad antenatal RhD profylax.
- Fetal *RHD*-screening kan göras från graviditetsvecka 10 med hög säkerhet. För fetal *RHD*-bestämning krävs ett extra EDTA (6-7 mL) rör med maternellt blod.
- Med fetal *RHD*-screening och riktad antenatal RhD profylax mer än halveras incidensen RhD immunisering hos de RhD negativa kvinnorna.
- RhD negativ-BAS test kan tillämpas för de kvinnor som har fått RhD profylax, så att inte nödvändiga blodtransfusioner fördröjs.

Referenser

- Lee BK, Ploner A, Zhang Z, Gryfelt G, Wikman A, Reilly M. Constructing a population-based research database from routine maternal screening records: a resource for studying alloimmunization in pregnant women. *PLoS One*. 2011;6(11):e27619.
- Guideline for blood grouping and red cell antibody testing in pregnancy. British Committee for Standards in Haematology. *Transfusion Medicine*, 2016, 26, 246–263.
- Koelewijn JM, Vrijkotte TGM, van der Schoot CE, Bonsel GJ, de Haas M. Effect of screening for red cell antibodies other than anti-D to detect hemolytic disease of the fetus and newborn. A population study in the Netherlands. *Transfusion*. 2008; 48:941-52.
- Slootweg YM, Koelewijn JM, van Kamp IL, van der Bom JG, Oepkes D, de Haas M. Third trimester screening for alloimmunisation in Rhc-negative pregnant women: evaluation of the Dutch national screening programme. *BJOG* 2016;123;955-63.
- Strindberg J, Lundahl J, Ajne G. Hemolytic disease of the fetus and the newborn owing to anti-U successfully treated with repeated intrauterine transfusions. *Immunohematology*. 2013;29:51-4.
- Devaney SA, Palomaki GE, Scott JA, Bianchi DW. Noninvasive fetal sex determination using cell-free fetal DNA. A systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2011; 306:627-36.
- Clausen FB, Christiansen M, Steffensen R, Jorgensen S, Nielsen C, Jacobsen MA. Report on the first nationally implemented clinical routine screening for fetal RHD in D-negative women to ascertain the requirement for antenatal RhD prophylaxis. *Transfusion*. 2012; 52:752-8.
- Clausen FB, Rieneck K, Krog GR, Bundgaard BS, Dziegiel MH. Noninvasive Antenatal Screening for Fetal RHD in RhD Negative Women to Guide Targeted Anti-D. Prophylaxis. *Methods Mol Biol*. 2019;1885:347-359.
- de Haas M et al. Sensitivity of fetal RHD screening for safe guidance of targeted anti-D immunoglobulin prophylaxis: prospective cohort study of a nationwide programme in the Netherlands. *BMJ*. 2016;355:i5789.
- Haimila K, Sulin K, Kuosmanen M, Sareneva I, Korhonen A, Natunen S, Tuimala J, Sainio S. Targeted antenatal anti-D prophylaxis program for RhD negative pregnant women - outcome of the first two years of a national program in Finland. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96:1228-1233.
- Sørensen K, Kjeldsen-Kragh J, Husby H, Akkøk ÇA. Determination of fetal RHD type in plasma of RhD negative pregnant women. *Scand J Clin Lab Invest*, 78 (5), 411-416.
- Taune Wikman A, Tiblad E, Karlsson A, Olsson ML, Westgren M, Reilly M. Non invasive single-exon determination of fetal RHD in a routine screening programme in early pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2012 Aug 120; 227-34.
- Tiblad E, Taune Wikman A, Ajne G, et al. Targeted routine antenatal anti-D prophylaxis in the prevention of RhD immunization-outcome in a new antenatal screening and prevention program. *PLoS One*. 2013 Aug 6;8(8):e70984.
- Yang H, Llewellyn A, Walker R, Harden M, Saramago P, Griffin S, Simmonds M. High-throughput, non-invasive prenatal testing for fetal rhesus D status in RhD negative women: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2019; 17: 3Moise KJ, Gandhi M, Boring NH, et al. Circulating cell-free DNA to determine the fetal RHD status in all three trimesters of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2016; 128:1340-1346.
- Vivanti A, Benachi A, Huchet FX, MD; Ville Y, Cohen H, MD; Costa JM, PharmD. Diagnostic accuracy of fetal rhesus D genotyping using cell-free fetal DNA during the first trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215:606.e1-5.
- Neovius M, Tiblad E, Westgren M, Kublickas M, Neovius K, Wikman A. Cost-effectiveness of first trimester non-invasive fetal RHD screening for targeted antenatal anti-D prophylaxis a model based analysis. *BJOG* 2016;123:1337-1346.
- Van der Schoot et al. genotyping to prevent Rh disease: has the time come? *Curr Opin Hematol*. 2017, 24:544-550.
- Kent J, Farrell AM, Soothill P. Routine administration of Anti-D: the ethical case for offering pregnant women fetal RHD genotyping and a review of policy and practice. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2014, 14:87. <http://www.biomedcentral.com/1471-2393/14/87>