



Detta är ett svar från SBU:s Upplysningstjänst 8 april 2016. SBU:s Upplysningstjänst svarar på avgränsade medicinska frågor. Svaret bygger inte på en systematisk litteraturoversikt, varför resultaten av litteratursökningen kan vara ofullständiga. Kvaliteten på ingående studier har inte bedömts. Detta svar har tagits fram av SBU:s kansli och har inte granskats av SBU:s nämnd.

Rh-bestämning av foster under pågående graviditet

Rhesus (Rh)-systemets mest betydelsefulla faktor kallas Rh-faktorn. Baserat på om den finns eller saknas på de röda blodkropparna klassas personer som Rh-positiva eller Rh-negativa. Om en Rh-negativ kvinna är gravid med ett Rh-positivt foster kan kvinnans immunsystem börjar bilda antikroppar mot Rh-faktorn, så kallad immunisering. Dessa antikroppar kan ge en upphov till en skadlig effekt på fostret. Ny teknik gör det möjligt att testa Rh-status på fostret från ett blodprov taget på den gravida kvinnan.

Fråga:

När i graviditeten är den diagnostiska träffsäkerheten för bestämning av Rh-status hos fostret, genom prov på moderns blod, störst?

Finns det hälsoekonomiska studier som utvärderar provtagningar av gravida Rh-negativa kvinnor redan före graviditesvecka 10?

Upplysningstjänsten identifierade en metaanalys, en hälsoekonomisk studie och nio primärstudier av intresse för frågeställningen.

Två av primärstudierna och den hälsoekonomiska studien är från samma författargrupp från Sverige och baserar sig till viss del på samma data. I den hälsoekonomiska analysen jämförs tre olika scenarios;

- 1) Riktad behandling med Anti-D immunoglobulin för de kvinnor där icke invasiv fosterdiagnostik visar att fostret är Rh-Positivt.
- 2) Standardvård, vilket innebär screening av förekomst av antikroppar mot Rh-faktorn vid tre tillfällen under graviditeten, och behandling med Anti-D immunoglobulin vid födseln.
- 3) Behandling med Anti-D immunoglobulin till samtliga Rh-negativa gravida kvinnor. Inget scenario inkluderar provtagning för bestämning av fostrets Rh-status senare i graviditeten.

Sammantaget skiljer sig slutsatserna som författarna drar mellan metaanalysen och de identifierade primärstudierna åt gällande frågan när i graviditeten den diagnostiska träffsäkerheter för Rh-bestämning är störst.

SBU har inte tagit ställning i sakfrågan eftersom de enskilda studiernas kvalitet inte bedömts och resultaten inte vägts samman. Här redovisas därför endast de enskilda författarnas slutsatser.



Bakgrund

Baserat på olika ämnen som sitter på ytan av de röda blodkropparna kan indelning till blodgruppssystem göras. De två mest kända är AB0-systemet och Rhesus (Rh)-systemet. Rh-systemets mest betydelsefulla faktor kallas Rh-faktorn eller D-faktorn. Ungefär 85 % av den svenska befolkningen har denna faktor och kallas Rh-positiva (Rh+) medan 15 % saknar denna och kallas Rh-negativa (Rh-)[1].

Om en Rh-negativ kvinna är gravid med ett Rh-positivt foster (vilket kan inträffa om mannen är Rh-positiv) kan kvinnans immunsystem börjar bilda antikroppar mot Rh-faktorn, så kallad immunisering. Ofta tar varken mamman eller barnet skada av en Rh-immunisering om det är första graviditeten. Vid en andra graviditet finns det däremot en risk att mammans antikroppar angriper fostrets röda blodkroppar som ju har Rh-faktorn på sin yta. Om detta gör att fostrets röda blodkroppar förstörs kan fostret få blodbrist. För att förhindra detta kan immunglobulin anti-D tillföras till den Rh-negativa kvinnan [1].

Om en kvinna har den ovanligare blodgruppen Rh-negativ genomförs extra kontroller under graviditeten. När gravida skrivs in vid en mödravårdscentral tar barnmorskan ett blodprov för att se om kvinnan är Rh-negativ eller Rh-positiv. Om kvinnan är Rh-negativ kan upprepade blodprov tas under graviditeten där man undersöker förekomst av antikroppar mot Rh-faktorn [1].

Ny teknik, så kallad icke invasiv fosterdiagnostik, gör det möjligt att bestämma fostrets Rh tillhörighet från ett blodprov taget på den gravida kvinnan[2]. Vid en del landsting används denna teknik för att kontrollera barnets blodgrupp. Om kvinnan har Rh-negativt blod utan antikroppar och väntar ett Rh-positivt barn får hon en spruta med anti-D vanligtvis runt graviditetsveckan 28 [1].

Om kvinnan redan har bildat antikroppar eller om man inte vet vad barnet har för blodgrupp får kvinnan istället lämna blodprov med jämna mellanrum.

Avgränsningar

Vi har gjort sökningar (se avsnittet ”Litteratursökning”) i databaserna PubMed och Embase.

Resultat från sökningen

Upplysningstjänstens litteratursökning har totalt genererat 944 träffar. Vi har läst alla sammanfattningar. Av dessa har 23 artiklar bedömts kunna vara relevanta och lästs i fulltext. Elva artiklar ingår i svaret. De artiklar som inte ingår i svaret har exkluderats på grund av att de inte var relevanta för frågeställningen. Observera att vi varken har



bedömt kvaliteten på översiktterna eller de ingående studierna. Det är sannolikt att flera av studierna kan ha lägre kvalitet än vad SBU inkluderar i sina ordinarie utvärderingar.

Upplysningstjänsten identifierade en systematisk översikt [3], en hälsoekonomisk studie [4] och nio primärstudier av intresse för frågeställningen [5-13]. Tre av de identifierade primärstudierna [5,8,9] var en del av översikten och redovisas därför inte närmare i detta svar.

Primärstudier

Tre studier med över 1000 patienter identifierades [11-13], varav två av studierna är utförda i Sverige [11,12]. Dock är det troligt att de två svenska studierna delvis baserar sig på samma prover även om detta inte uttryckligen står i artiklarna. Proverna är nämligen insamlade från Stockholm under samma tidsperiod i båda studierna och det är samma författargrupp som står som upphovsmän till de båda artiklarna. Studien av Tibald och medarbetare [12] är den data som sedan används i den kostnadsanalysberäkningen av Neovius och medarbetare [4].

Ytterligare tre studier med färre än 1000 patienter identifierades [6,7,10].

Tabell 1. Primärstudier

Studiedesign/ population	Intervention/ kontroll	Utfallsmått
Chitty 2014 UK [13]		
Prospektiv multicenter Gravida kvinnor med RH negativ blodgrupp som genomgår kontroll före 24 graviditetsveckan. n=2288	Intervention Rh-bestämning hos fostret från blodprov på kvinnan vid minst ett tillfälle under graviditeten Kontroll Rh-bestämning från navelsträngsblod vid födseln	Diagnostisk träffsäkerhet
Författarens slutsatser: "Mass throughput fetal RhD genotyping is sufficiently accurate for the prediction of RhD type if it is performed from 11 weeks' gestation. Testing before this time could result in a small but significant number of babies being incorrectly classified as RHD negative. These mothers would not receive anti-RhD immunoglobulin, and there would be a risk of haemolytic disease of the newborn in subsequent pregnancies."		
Tibald 2013 Sweden [12]		
Prospektiv kohort studie Retrospektiv kontroll Gravida kvinnor med RH negativ blodgrupp. Provtagning under första trimestern. n=8374	Intervention Rh-bestämning hos fostret från blodprov på kvinnan under graviditetens första tredjedel (första trimestern) samt behandling med	Incidens av Rh-immunisering hos kvinnor (dvs att kvinnorna producerar antikroppar mot RH proteinet)



Studiedesign/ population	Intervention/ kontroll	Utfallsmått
	immunoglobulin Anti-D vecka 28-30	
Författarens slutsatser: "Using first trimester non-invasive antenatal screening for fetal RHD to target routine antenatal anti-D prophylaxis selectively to RhD negative women with RHD positive fetuses significantly reduces the incidence of new RhD immunisation. The risk reduction is comparable to that reported in studies evaluating the outcome of non selective RAADP to all RhD negative women."		
Wikman 2012 Sweden [11]		
Prospektiv kohort studie Gravida kvinnor med RH negativ blodgrupp n=4118 <u>Graviditetsvecka vid provtagning</u> v3-12 n=3108 v13-28 n=774 v29 eller senare n=177 okänt n=59	Intervention Rh-bestämning hos fostret från blodprov på kvinnan Kontroll Rh-bestämning vid födseln	Diagnostisk träffsäkerhet
Författarens slutsatser: "Using blood group serology of the newborns as the gold standard, the false-negative rate was 55 of 2,297 (2.4%) and the false-positive rate was 15 of 1,355 (1.1%). After exclusion of samples obtained before gestational week 8, the false-negative rate was 23 of 2,073 (1.1%) and the false-positive rate was 14 of 1,218 (1.1%). Both sensitivity and specificity were close to 99% provided samples were not collected before gestational week 8."		
Benachi 2012 France [10]		
Prospektiv kohort studie Gravida kvinnor med Rh-negativ blodgrupp. n=101 <u>Graviditetsvecka vid provtagning</u> Medel v13 Min-max v7-17	Intervention Rh-bestämning hos fostret från blodprov på kvinnan Kontroll Rh-bestämning vid födseln	Kostnadsanalys Diagnostisk träffsäkerhet
Författarens slutsatser: "Fetal RhD status was accurately determined in all cases." "This study demonstrates that fetal RhD genotyping early during pregnancy is not an effective cost-reduction strategy whether or not antenatal prophylaxis is given. The economic issues could, however, be overcome by the fact that there is a major clinical benefit to offering the test systematically to all RhD-negative pregnant women while avoiding unnecessary testing and immunoglobulin injections."		



Studiedesign/ population	Intervention/ kontroll	Utfallsmått
Minon 2008 Belgien [7]		
Prospektiv kohort studie Gravida kvinnor med RH negativ blodgrupp. n=563 <u>Graviditetsvecka vid provtagning</u> v10-13 n=39 v14-26 n=396 v27-28 n=110	Intervention Rh-bestämning hos fostret från blodprov på kvinnan under pågående graviditet Kontroll Rh-bestämning från navelsträngsblod vid födseln	Diagnostisk träffsäkerhet
Författarens slutsatser: "By combining amplification of three exons, the concordance rate of fetal RHD genotypes in maternal plasma and newborn D phenotypes at delivery was 100 percent (99.8% including one unusual false positive)." Al-Yatama 2007 Kuwait [6]		
Prospektiv kohort studie Gravida kvinnor med Rh-negativ blodgrupp. n= 54 <u>Graviditetsvecka vid provtagning</u> v6-13 n=14 v14-26 n=26 v27-28 n=14	Intervention Rh-bestämning hos fostret från blodprov på kvinnan under pågående graviditet Kontroll Rh-bestämning efter förlossning	Diagnostisk träffsäkerhet
Författarens slutsatser: "The sensitivity and specificity of seminested PCR for detection of fetal RhD positivity in whole blood of pregnant women were 81 and 100%, respectively." "There were no significant differences in the PCR results with samples obtained from women at different gestational stages of pregnancy."		

n=Number/ antal; **RAADP**=routine antenatal anti-D prophylaxis (Riktad behandling); **Rh**=Rhesusfaktor; **v**=vecka

Hälsoekonomisk utvärdering

Upplysningstjänsten identifierade även en hälsoekonomisk utvärdering från Sverige som jämför olika alternativ för antenatal Anti-D behandling [4]. I denna jämför man hälso- och sjukvårdskostnader per minskad immunisering hos modern för tre olika scenarios;

Intervention: Riktad behandling

Rh-bestämning görs hos fostret från blodprov på kvinnan under första trimestern och



behandling med immunoglobulin Anti-D ges i vecka 29 samt efter födseln om fostret är Rh-positiv.

Kontroll: Standardvård

Screening för antikroppar görs vid inskrivningen samt vecka 25 och vecka 37. Anti-D immunoglobulin ges efter födseln om fostret är Rh-positivt.

Alternativ kontroll: Icke riktad behandling

Behandling med immunoglobulin Anti-D ges till alla mödrar som är Rh-negativa.

Inga av de alternativ som jämförs inkluderar provtagning för bestämning av fostrets Rh-status senare i graviditeten. Riktad behandling baserar sig på prover tagna under första trimestern från och med graviditetsvecka 9. Dock är det oklart i vilken graviditetsvecka majoriteten av proverna tagits.

Tabell 2. Hälsoekonomisk utvärdering

Population	Alternativa diagnostik och behandlings vägar	Metoder
Neovius 2015 Sverige [4]		
Baserar sig på data från [12] Intervention Gravida kvinnor med Rh-negativ blodgrupp från Stockholm 2010-2011. n=6723 Kontroll Gravida kvinnor med RH negativ blodgrupp från Stockholm 2008-2009. n=7099	Intervention (targeted RAADP) Rh-bestämning hos fostret från blodprov på kvinnan under första trimestern samt behandling med immunoglobulin anti-D v29 samt efter födseln om fostret var Rh-positivt. Kontroll- (no RAADP) Standardvård under graviditeten. Screening för antikroppar vid inskrivningen samt v25 och v37. Immunoglobulin anti-D efter födseln om fostret var Rh-positivt. Alternativ kontroll (non-targeted RAADP) Behandling med immunoglobulin anti-D för alla mödrar som är Rh-negativa	Hälso- och sjukvårdskostnader relaterade till immunisering beräknade för screening, för graviditet, för födsel och för framtida graviditeter. Utfallsmått andel immuniseringar, även för framtida graviditeter Tvåvägs-analys över kostnaden för testet av Rh bestämning hos fostret testet och dess diagnostiska träffsäkerhet
Författarens slutsatser: "Based on effect data from a population-based cohort study, targeted prophylaxis was associated with lower immunisation risk and costs versus no RAADP. Based on effect data from		



Population	Alternativa diagnostik och behandlings vägar	Metoder
theoretical calculations, non-targeted RAADP was predicted to result in lower costs and immunisation risk compared with targeted prophylaxis.” “Compared with current practice in Sweden, our model based on a large population-based observational study showed that introduction of targeted prophylaxis would save money, reduce immunisations, and avoid unnecessary exposure of pregnant women to a plasma product in short supply. This supports replacing the current practice in Sweden of no RAADP with targeted prophylaxis”		

RAADP=routine antenatal anti-D prophylaxis (Riktad behandling); **Rh**=Rhesusfaktor

Systematisk översikt

Upplysningstjänsten identifierade en systematisk översikt från 2014 som är baserad på litteratursökningar fram till 2013 [2]. I Översikten saknas beskrivning över hur litteratursökningen genomfördes, hur många träffar sökningen genererade, om mer än en person har läst sammanfattningar och heltextartiklar. Inte heller någon beskrivning eller kvalitetsbedömning av de inkluderade studierna ingår. I översikten presenteras de sammanslagna värdena men ej konfidensintervallen för testets sensitivitet och specificitet för prov tagna första, andra respektive tredje trimestern. Dessutom presenteras inte data för dessa variabler per studie, så läsaren kan inte bedöma hur många studier eller hur många prover per studie som ingår i analysen eller hur heterogena datan var. Författarna presenterar metaanalyser för sensitivitet samt specificitet för sammanslagning av samtliga prover oavsett när under graviditeten provet togs. Sammantaget kan bristerna som föreligger i översikten påverka trovärdigheten i resultatet.

Tabell 3. Översikter

Inkluderade Studier	Intervention/ kontroll	Utfallsmått
Zhu 2014 Kina [3]		
41 inkluderade artiklar. Studiedesign har inte specificerats 6670 prover användes för beräkning av sensitivitet och specificitet baserat på när i graviditeten provet togs	Intervention Rh-bestämning hos fostret från blodprov på kvinnan vid minst ett tillfälle under graviditeten Kontroll Rh-bestämning från navelsträngsblod vid födseln	Diagnostisk träffsäkerhet
Författarens slutsatser: “Non-invasive fetal RhD genotyping from maternal blood has high accuracy, sensitivity and specificity. Methods reducing false results have been explored and applied in research. These achievements indicate that this technique will be widely used in routine clinical care.”		

Rh =Rhesusfaktor



Projektgrupp

Detta svar är sammanställt av Christel Hellberg, Pia Johansson, Jessica Dagerhamn, Jan Liliemark och Jenny Stenman.

Litteratursökning

PubMed via NLM 2016-03-09		
Prenatal Rh screening		
	Search terms	Items found
Population:		
1.	"Prenatal Diagnosis"[Mesh] OR "Maternal Serum Screening Tests"[Mesh]	63161
2.	((prenatal[Title/Abstract] OR pre-natal[Title/Abstract] OR antenatal[Title/Abstract] AND (diagnos*[Title/Abstract] OR detect*[Title/Abstract] OR predict*[Title/Abstract] OR prognos*[Title/Abstract] OR test[Title/Abstract] OR tests[Title/Abstract] OR testing[Title/Abstract] OR screen*[Title/Abstract]))	56516
3.	((noninvasiv*[Title/Abstract] OR non-invasiv*[Title/Abstract]) AND ("Prenatal Diagnosis"[Mesh] OR prenatal[Title/Abstract] OR pre-natal[Title/Abstract] OR antenatal[Title/Abstract] OR diagnosis[Title/Abstract] OR diagnos*[Title/Abstract] OR detect*[Title/Abstract] OR predict*[Title/Abstract] OR prognos*[Title/Abstract] OR test[Title/Abstract] OR tests[Title/Abstract] OR testing[Title/Abstract]))	81716
4.	1 OR 2 OR 3	174180
5.	"Pregnancy Trimesters"[Mesh] OR Trimester[tiab] OR Trimesters[tiab]	61097
6.	(across[tiab] OR week[tiab] OR weeks[tiab]) AND (gestation[tiab] OR gestational[tiab] OR pregnancy[tiab])	103109
7.	(Age[tiab] OR ages[tiab]) AND (fetal[tiab] OR Gestational[tiab])	76018
8.	4 OR 5 OR 6	179538
Intervention:		
9.	Rh-Hr Blood-Group System [mesh] OR ("Fetal Blood/analysis"[Mesh] OR "Fetal Blood/diagnosis"[Mesh] OR "Fetal Blood/immunology"[Mesh])	17661
10.	Fetal [tiab] OR fetues [tiab] OR Fetuses [tiab] OR Fetus [tiab]	251561
11.	Rh [tiab] OR Rhesus [tiab] OR Antigen D [tiab]	60029
12.	8 AND 9	3291
13.	9 OR 12	19842
Combined sets		
14.	4 AND 8 AND 13	513
Limits:		
15.	NOT animals [MeSH] NOT humans [MeSH]	490



PubMed via NLM 2016-03-09		
Prenatal Rh screening		
Final	15	490

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

Embase via embase.com 2016-03-09		
Prenatal Rh screening		
	Search terms	Items found
Population:		
1.	'prenatal diagnosis'/exp/mj	42348
2.	((prenatal OR 'pre natal' OR antenatal) NEAR4 (diagnos* OR detect* OR predict* OR prognos* OR test OR tests OR testing OR screen*)) :ti,ab	42046
3.	1 OR 2	67272
4.	'second trimester pregnancy'/exp OR 'first trimester pregnancy'/exp OR 'third trimester pregnancy'/exp OR Trimester:ti,ab OR Trimesters:ti,ab	77444
5.	(across:ti,ab OR week:ti,ab OR weeks:ti,ab) AND (gestation:ti,ab OR gestational:ti,ab OR pregnancy:ti,ab)	138160
6.	(Age:ti,ab or ages:ti,ab) AND (fetal:ti,ab OR Gestational:ti,ab)	101772
7.	4 OR 5 OR 6	237575
Intervention:		
8.	'blood group rhesus system'/exp OR 'fetus blood'/exp	15705
9.	Fetal:ti,ab OR fetues:ti,ab OR Fetuses:ti,ab OR Fetus:ti,ab	300555
10.	Rh:ti,ab OR Rhesus:ti,ab OR 'Antigen D':ti,ab	69902
11.	9 AND 10	3486
12.	8 OR 9 OR 10	18677
Combined sets		
13.	3 AND 7 AND 11	527
14.	AND [embase]/lim	454



Embase via embase.com 2016-03-09		
Prenatal Rh screening		
Final	14	454

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary
/exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy
/mj = Major Topic
:ab = Abstract
:au = Author
:ti = Article Title
:ti:ab = Title or abstract
* = Truncation
' ' = Citation Marks; searches for an exact phrase

Referenser

1. Vårdguiden. Rh-negativ blodgrupp och graviditet. In, <http://www.1177.se/Stockholm/Fakta-och-rad/Behandlingar/Rh-negativ-blodgrupp-och-graviditet/>; Senast uppdaterad: 2014-11-06.
2. SBU. Analys av foster-DNA i kvinnans blod: icke-invasiv fosterdiagnostik för blodgrupps- eller könsbestämning. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2011. SBU Alert-rapport nr 2011-07. ISSN 1652-7151. <http://www.sbu.se>.
3. Zhu YJ, Zheng YR, Li L, Zhou H, Liao X, Guo JX, et al. Diagnostic accuracy of non-invasive fetal RhD genotyping using cell-free fetal DNA: a meta analysis. J Matern Fetal Neonatal Med 2014;27:1839-44.
4. 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 in RhD-negative pregnant women: a model-based analysis. Bjog 2015.
5. Machado IN, Castilho L, Pellegrino J, Jr., Barini R. Fetal rhd genotyping from maternal plasma in a population with a highly diverse ethnic background. Rev Assoc Med Bras 2006;52:232-5.
6. Al-Yatama MK, Mustafa AS, Al-Kandari FM, Khaja N, Zohra K, Monem RA, et al. Polymerase-chain-reaction-based detection of fetal rhesus D and Y-chromosome-specific DNA in the whole blood of pregnant women during different trimesters of pregnancy. Med Princ Pract 2007;16:327-32.



7. Minon JM, Gerard C, Senterre JM, Schaaps JP, Foidart JM. Routine fetal RHD genotyping with maternal plasma: a four-year experience in Belgium. *Transfusion* 2008;48:373-81.
8. Cardo L, Garcia BP, Alvarez FV. Non-invasive fetal RHD genotyping in the first trimester of pregnancy. *Clin Chem Lab Med* 2010;48:1121-6.
9. Akolekar R, Finning K, Kuppusamy R, Daniels G, Nicolaides KH. Fetal RHD genotyping in maternal plasma at 11-13 weeks of gestation. *Fetal Diagn Ther* 2011;29:301-6.
10. Benachi A, Delahaye S, Leticee N, Jouannic JM, Ville Y, Costa JM. Impact of non-invasive fetal RhD genotyping on management costs of rhesus-D negative patients: results of a French pilot study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;162:28-32.
11. Wikman AT, Tiblad E, Karlsson A, Olsson ML, Westgren M, Reilly M. Noninvasive single-exon fetal RHD determination in a routine screening program in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 2012;120:227-34.
12. Tiblad E, Taune Wikman A, Ajne G, Blanck A, Jansson Y, Karlsson A, et al. Targeted routine antenatal anti-D prophylaxis in the prevention of RhD immunisation--outcome of a new antenatal screening and prevention program. *PLoS One* 2013;8:e70984.
13. Chitty LS, Finning K, Wade A, Soothill P, Martin B, Oxenford K, et al. Diagnostic accuracy of routine antenatal determination of fetal RHD status across gestation: population based cohort study. *Bmj* 2014;349:g5243.