

Oklart om profylax mot Rh-immunisering

Mycket fattas i Socialstyrelsens nya föreskrifter

Modern behandling och framför allt profylax mot Rh-immunisering (Mb Hemolyticus neonatorum) är en av den moderna medicinhistoriens stora »success stories». Inom loppet av ca 25 år (mellan 1940 och 1965) kunde man först klarlägga den grundläggande patofysiologin och slutligen upptäcka en mycket effektiv metod att förhindra att denna sjukdom överhuvud taget uppstod. År 1940 upptäckte Landsteiner och Weiner Rh-faktorn [1], och 1963–1964 publicerade Clarke och medarbetare i England samt Freda och medarbetare i USA sina undersökningar som visade att tillförsel av Rh-immunglobulin (antikroppar mot Rh-faktorn, anti-D, Rh-profylax) kunde förhindra uppkomsten av Rh-immunisering genom att förstöra Rh-positiva erythrocyter innan kroppens immunsystem aktiverades [2, 3].

Nya råd ifrågasätts

I juli 1997 utkom nya råd och föreskrifter från Socialstyrelsen angående profylaktisk behandling mot uppkomst av Rh-immunisering. Dessa anvisningar skiljer sig från tidigare anvisningar, som publicerades 1987. Enligt de nya anvisningarna skall Rh-profylax inte ges vid spontana missfall eller farmakologiskt inducerade aborter före tolfte graviditetsveckan om instrumentell utrymning inte utförs. Det finns emeller-

tid undersökningar som visar att immunisering kan uppstå långt tidigare i graviditeten, även om exeres inte utförs [4-6]. Enbart blödning (utan missfall) i tidig graviditet kan starta en immunisering [7], och det är då svårt att förstå att ett missfall med en betydligt större blödning inte skulle kunna framkalla en immunisering.

Socialstyrelsen skriver: »Vid spontan abort före 12:e veckan, och då instrumentell utrymning inte görs, är mängden blodkroppar från fostret som kommer in i moderns blodbana så liten att profylax inte behöver ges.»

Vi har inte funnit stöd för Socialstyrelsens ställningstagande i litteraturen och ställer oss något frågande till dessa nya föreskrifter och allmänna råd.

Exeres har varit den förhärskande rutinen vid handläggning av missfall. Rh-profylax har varit rutin till alla gravida med okänd eller Rh-positiv status, och hos vilka det kunde anses föreligga risk för fetomaternell transfusion. I normala graviditeter kan fetala erythrocyter påvisas i maternell cirkulation redan från sjätte graviditetsveckan [8], och risken för immunisering ökar med ökande volym fetomaternell transfusion. Detta sker bl a vid missfall, extrauterin graviditet, till och med vid blödning utan att missfall inträffar [9].

Det finns rapporter om lägre koncentrationer av alfafetoprotein (produceras hos fostret) i maternellt blod vid jämförelse mellan medicinsk och kirurgisk abort, vilket skulle kunna tyda på en minskad risk för fetomaternell transfusion vid medicinskt abort [10, 11].

Koncentrationerna av alfafetoprotein är dock signifikant högre vid medicinsk abort än vid normala graviditeter, varför Rh-profylax förordas även i dessa fall [10].

Praxis har förändrats

Sedan början av 1990 har praxis i omhändertagandet av patienter med missfall i första trimestern förändrats

[12-15]. En mer konservativ handläggning har delvis ersatt exeres. På Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg har antalet exereser för tidigt missfall reducerats med två tredjedelar under perioden 1991–1997. Medicinsk abort med antiprogesteron och prostaglandinanaloger är rutin på de flesta större centra i Sverige och står för en betydande andel av aborterna före den nionde graviditetsveckan. Vid sk missad abortion har också prostaglandinanaloger och antiprogesteron använts i ökande utsträckning.

Vi vet i dagens läge inte hur denna nyare praxis skulle påverka frekvensen Rh-immunisering om rutinerna för profylax ändrades. Innan Rh-profylax före tolfte veckan slopas måste en randomiserad undersökning göras som verkligen bevisar att detta är ett korrekt förfarande med hänsyn till det stora antalet missfall som i dagens läge inte genomgår exeres.

Rekommendationer internationellt

Tidigare rekommendationer från England har varit lite oklara beträffande Rh-profylax i tidig graviditet [23]. Den senaste rekommendationen (från november 1997) från The Royal College of Obstetricians & Gynaecologists är dock mycket entydig [16]:

»All Rh-negative women having a miscarriage, ectopic pregnancy or threatened miscarriage at whatever gestational age should be given anti-D.»

I USA och Kanada råder samma förhållande, och samma praxis är etablerad i Norge och Danmark.

En annan intressant aspekt av denna problematik är frågan om systematisk antenatal tillförsel av Rh-profylax till alla gravida Rh-negativa kvinnor. Med standardförfarandet att endast efter förlösningen behandla alla Rh-negativa kvinnor som föder Rh-positiva barn uppnås inte något hundra procentigt skydd. Man räknar med att mellan 1 och

Författare

PATRICK BELFRAGE

docent, överläkare, kvinnokliniken, Centralsjukhuset, Stavanger; tidigare föredragande i obstetrik och gynekologi, Socialstyrelsen

SVEN NIELSEN

specialistläkare, kvinnokliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg; doktorand inom ämnesområdet »Handläggning av tidiga missfall».

2 procent av kvinnorna ändå blir immuniserade [9]. Detta beror på att det i en del fall, utan kliniskt märkbar patologi, ändå sker en tillräckligt stor fetomaternal transfusion under graviditeten för att starta den immunologiska reaktionen.

Normalt sker den största fetomaternala transfusionen först vid förlossningen.

Detta är också förklaringen till att man i enstaka fall kan se en kliniskt betydelsefull Rh-immunisering även hos en I-gravida. Genom att till alla Rh-negativa gravidae ge Rh-profylax i graviditetsvecka 28–30 minskar frekvensen misslyckanden från 1,5 till 0,1 procent [17, 18]. Detta är praxis i USA och Kanada.

Problemet med detta förfaringssätt är kostnaden. Rh-immunglobulin framställs genom att immunisera Rh-negativa personer med Rh-positiva erythrocyter, och efter plasmaferes tillvarata immunglobulinet. Det är inte omöjligt att man i framtiden med genteknologi skall kunna framställa immunglobulin på ett enklare och billigare sätt.

Ganska liten grupp

Gruppen Rh-immuniserade barn är förhållandevis liten. I Sverige behöver ca 45 nyfödda barn årligen behandlas med utbytestransfusion efter förlossningen på grund av klassisk Rh-immunisering, och intrauterina transfusioner före förlossningen krävs i mellan fem och tio fall varje år [19]. Inte ens om denna grupp halverades skulle några egentliga ekonomiska besparingar kunna göras, eftersom dessa barn behandlas på flera olika centra där en reduktion av några enstaka fall varje år inte skulle ge någon märkbar kostnadsminskning. Kostnaderna för att tillverka och administrera Rh-profylax till ytterligare 15 000 Rh-negativa gravidae varje år skulle innebära ökade utgifter för samhället (kostnaden per dos anti-D beräknas till ca 500 kr). Det står dock ställt utom allt tvivel att antenatal tillförsel av

Ett gravt anemiskt och hydroptiskt barn med vidhängande stor placenta, därunder ett ikteriskt och anemiskt barn. Dessa två fall illustrerar den kliniska bilden av svår respektive medelsvår Rh-immunisering.

ILLUSTRATION: FRANK NETTER/CIBA COLLECTION (NOVARTIS)

anti-D minskar både dödlighet och sjuklighet hos denna patientgrupp.

Man kanske kan fråga sig om det t ex är rimligt att satsa pengar på alternativa förlossningar för friska kvinnor samtidigt som man avstår från en behandling som bevisligen kan minska sjuklighet och dödlighet hos en annan grupp.

Profylax bör införas

När allt vägts för och emot anser vi emellertid att antenatal Rh-profylax bör införas i Sverige. Detta stämmer också överens med det konsensusuttalande som antagits av The Royal College of Obstetricians and Gynecologists avseende förhållandena i England [20].

Socialstyrelsen anger att profylax mot immunisering *måste administreras inom 72 timmar* efter förlossningen eller missfallet. Texten är så skriven att läsaren bibringas åsikten att denna profylax skulle vara verkningslös om ett längre intervall föreligger. De grundläggande försöken i denna fråga utfördes på manliga fångar i staten New York. De erhöll först Rh-positivt blod och sedan, med längre intervaller, Rh-immunglobulin. På grund av praktiska och administrativa förhållanden avbröts försöken 72 timmar efter det att den initiala dosen Rh-positivt blod givits. Dr Vincent Freda, som ledde försöken, har beskrivit detta och anger också att det är helt möjligt att profylaxen är fullt verksam även efter ett längre tidsintervall [21].

Senare försök har också visat att skydd kan erhållas även om intervallet är längre än 72 timmar [22]. På ett ledande centrum för handläggning av Rh-immunisering i Kanada anger man att Rh-profylax kan ges upp till fyra veckor efter en förlossning [9].

Bör ges inom 72 timmar

Slutsatsen måste bli att profylaxen skall ges inom 72 timmar, men även att den kan och bör administreras, sannolikt med god effekt, om på grund av okontrollerbara händelser längre tid

förflutit. Denna uppgift saknas i Socialstyrelsens anvisningar.

Namnge den medicinska expertisen!

I tidigare råd och anvisningar fanns alltid angivet vilka medicinska experter som varit involverade och som styrt det medicinska innehållet i dokumentet. Vi tycker att den medicinska expertisen, som ju står för sakinnehållet, skall vara namngiven i de råd och anvisningar som Socialstyrelsen utger. Vår sjukvård karakteriseras till en del av tilltagande byråkratisering och administrativ detaljstyrning. Att anonymisera den medicinska sakkunskapen förstärker tyvärr detta intryck.

Referenser

1. Landsteiner K, Weiner AS. An agglutinable factor in human blood recognized by immune sera for Rhesus blood. *Proc Soc Exp Biol Med* 1940; 43: 223.
2. Clarke CA, Donohoe WTA, McConnell RB, Woodrow JC, Finn R, Krevans J et al. Further experimental studies in the prevention of Rh-haemolytic disease. *BMJ* 1963; 1: 979.
3. Freda VJ, Gorman JG, Pollack W. Successful prevention of experimental Rh sensitization in man with an anti-Rh gamma-2-globulin antibody preparation: A preliminary report. *Transfusion* 1964; 4: 26.
4. Jorgensen J. Rhesus-antibody development after abortion. *Letter. Lancet* 1969; 2: 1253-4.
5. Freda VJ, Gorman JG, Galen RS, Treacy N. The threat of Rh immunisation from abortion. *Letter. Lancet* 1970; 2: 147-8.
7. Dayton VD, Anderson DS, Crosson JT, Cruikshank SH. A case of Rh isoimmunization: Should threatened first-trimester abortion be an indication for Rh immune globulin prophylaxis? *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 63-4.
8. Reading JP, Huffman JL, Wu JC, Palmer FT, Harton GL, Sisson ME et al. Nucleated erythrocytes in maternal blood: quantity and quality of fetal cells in enriched populations. *Hum Reprod* 1995; 10: 2510-5.
9. Bowman J. Erythroblastosis fetalis. In: Creasy R, Resnik R, eds. *Maternal-fetal medicine*. Philadelphia: Saunders Co, 1989: 613-55.
10. Thong KJ, Norman JE, Baird DT. Changes

in the concentration of alpha-fetoprotein and placental hormones following two methods of medical abortion in early pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 1111-4.

11. Urquart DR, Templeton A. Reduced risk of isoimmunisation in medical abortion. *Letter. Lancet* 1990; 340: 914.
12. Nielsen S, Hahlin M. Expectant management of first trimester spontaneous abortion. *Lancet* 1995; 345: 84-6.
14. Chipchase J, James D. Randomised trial of expectant versus surgical management of spontaneous miscarriage. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 840-1.
16. Grudzinskas JG, O'Brien PMS, eds. *Problems in early pregnancy: Advances in diagnosis and management*. London: RCOG Press, 1997: 329.
17. Bowman J. Suppression of Rh-immunization: a review. *Obstet Gynecol* 1978; 52: 385-93.
18. 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.
19. Belfrage P, Thomassen P, Floberg J, Åkerblom O, Broberger U. Allo-immunization during pregnancy. Clinical results from 1983 to 1989 in a Scandinavian university hospital. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992; 71: 273-6.
20. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Consensus statement. Consensus conference on anti-D prophylaxis. *Transfus Med* 1997; 7: 143-4.
21. Freda VJ, Gorman JG, Pollack W, Bowe E. Prevention of Rh hemolytic-disease. Ten years clinical experience with Rh immune globulin. *N Engl J Med* 1975; 19: 1014-6.
22. Samson D, Mollison PL. Effect on primary Rh immunization of delayed administration of anti-Rh. *Immunology* 1975; 28: 349-57.
23. Recommendations for the use of anti-D immunoglobulin. *Prescribers Journal* 1991; 31: 137-45.

En fullständig referenslista kan erhållas från Patrick Belfrage, Kvinnokliniken, Sentralsjukhuset, N-4003 Stavanger.