

RhD-negatiivisten äitien rutiinimainen raskaudenaikainen suojaus on aiheellista

Vastasyntyneen hemolyyttinen tauti ei ole hävinnyt Suomesta

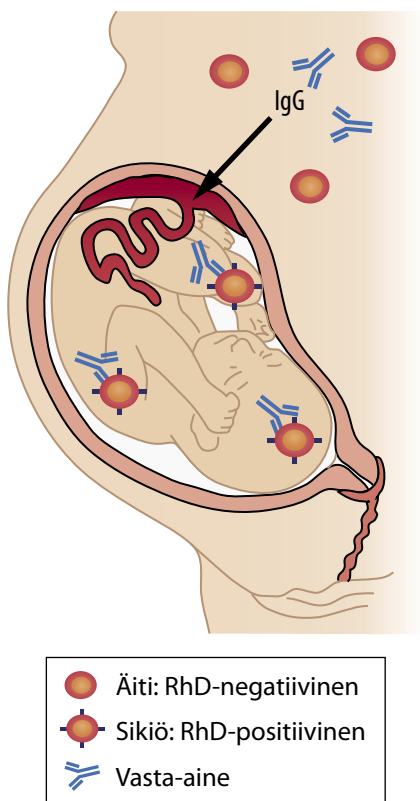
RhD-negatiivisten äitien suojaus anti-D-immunoglobuliinilla synnytyksen jälkeen on tärkein äidin immunisointumista ehkäisevä ja vastasyntyneen vaikean hemolyyttisen taudin riskiä vähentävä toimenpide. Tästä huolimatta 1,8 %:lla RhD-negatiivisista äideistä todetaan myöhemmin raskauden kannalta merkittävä anti-D-vasta-aine. Valtaosan näistä arvellaan johtuvan raskauden aikana tapahtuvasta herkistymisestä sikiön punasoluille oireettoman fetomaternaalivuodon seurauksena. Noin puolet tapauksista olisi estettävissä RhD-negatiivisille äideille raskausviikoilla 28–34 annettavalla rutiinimaisella anti-D-suojauksella. Käytännön vaikuttavuudesta on viime vuosina kertynyt vakuuttavaa näyttöä, ja suojauksen käyttöönotto on aiheellista myös Suomessa. Neuvoloiden, synnytyssairaaloiden, Veripalvelun ja viranomaisten yhteistyö on välttämätöntä, kun veriryhmäimmunisaation uusia hoito-ohjelmia kehitetään ja otetaan käyttöön.

Äidin raskaudenaikainen immunisointuminen sikiön isältään perimiä veriryhmätekijöitä kohtaan voi aiheuttaa sikiön tai vastasyntyneen hemolyyttisen taudin, joka johtaa anemiaan ja hyperbilirubinemiaan (**KUVA**). Hemolyyttisen taudin vaikeimmat muodot, jotka hoitamattomina aiheuttavat sikiön tai vastasyntyneen kuoleman tai neurologisen vammautumisen, liittyvät RhD-, Rhc- ja K-immunisaatioihin. Seulonnan, varhaisen diagnostiikan ja kohdunsisäisten hoitojen kehittymisen myötä lapsista jää nykyään eloon lähes 90 %. Ennuste on selvästi huonompi (alle 60 %), jos hoito viivästyy ja sikiölle ehtii kehittyä hydrops. Raskaudenaikaisten veriryhmäimmunisaatioiden

hoitoa on käsitelty tässä lehdessä aikaisemmin (Ulander ym. 2004). Hoidettujen lasten pitkäaikaisesta ennusteesta on vain vähän tutkimuksia, mutta 5–13 %:lla näistä lapsista todetaan myöhemmin merkittävä neurologinen ongelma kuten CP-oireyhtymä, kuulovamma tai motorisen tai puheen kehityksen häiriö (Janssens ym. 1997, Harper ym. 2006).

RhD-negatiivisten äitien suojaus anti-D-immunoglobuliinilla synnytyksen jälkeen on tärkein äidin immunisointumista ehkäisevä ja vastasyntyneen vaikean hemolyyttisen taudin riskiä vähentävä toimenpide. Synnytyksen jälkeen 72 tunnin kuluessa annettu anti-D-immunoglobuliini vähentää merkittävästi äidin RhD-immunisointumista (RR 0,12) ja vastasyntyneen hemolyyttisen tautiin liittyvää kuolleisuutta (46 vs 1,6/100 000 vastasyntynyttä) seuraavassa raskaudessa (Robson 1998, Crowther ja Middleton 2010). Suomessa synnytyksen jälkeinen suojausohjelma otettiin käyttöön vuonna 1969 ensimmäisten maiden joukossa. Tämä onkin yksi äitiyshuoltomme suurimmista saavutuksista (Eklund ja Nevanlinna 1971, 1986). Myöhemmin ohjelma on laajentunut koskemaan muitakin immunisaatiolle altistavia tilanteita, kuten keskenmenoja, raskaudenkeskeytyksiä, raskaudenaikaisia toimenpiteitä ja komplikaatioita, vaikkakaan vastaavaa näyttöä käytännön tehosta kaikissa tilanteissa ei ole.

Synnytyksen jälkeisestä anti-D-suojauksesta huolimatta 0,5–2,5 %:lla RhD-negatiivisista äideistä todetaan seuraavassa raskaudessa anti-D-vasta-aine (Crowther ja Middleton 2009). Näistä valtaosan arvioidaan johtuvan raskaudenaikaisesta oireettomasta fetomaternaalivuodosta, ja lähes puolessa tapauksista herkistyminen on tapahtunut jo ensimmäisen raskauden aikana (Chilcott ym. 2003). Näi-



KUVA. Vastasyntyneen hemolyyttisen taudin patogeenesi. IgG-luokan vasta-aineet kulkevat istukan läpi ja aiheuttavat sikiön punasolujen hajoamisen ja anemian.

den immunisaatioiden ehkäisemiseksi otettiin RhD-negatiivisten äitien rutiiniluonteinen raskaudenaikainen suojaus käyttöön Kanadasa jo 1970-luvun lopussa ja 1990-luvun puolivälissä Yhdysvalloissa ja monissa Euroopan maissa. Meillä katsottiin silloin, ettei käytännön kustannusvaikuttavuudesta ollut vielä riittävästi näyttöä.

Kattavakaan suojaus, johon sisältyy raskausajan rutiinimainen, riskiperusteinen ja synnytyksen jälkeinen suojaus, ei estä täysin immunisaatioiden ilmaantumista. Jäljelle jäävistä anti-D-immunisaatioista lähes puolen arvellaan liittyvän synnytyksiin, joissa fetomaternaali- vuodon määrä on ollut suurempi kuin käytetty anti-D-immunoglobuliiniannos pystyy neutraloimaan. Koska fetomaternaali- vuodon määrää ei pystytä arvioimaan luotettavasti, suositellaan joissakin maissa suojausannoksen kaksinkertaistamista suuren riskin tilanteissa,

kuten keisarileikkauksissa ja istukan käsin- irrotuksessa (Koelewijn ym. 2009). Lisäksi on muistettava, että suojauksella voidaan ehkäistä ainoastaan anti-D-immunisaatioita.

Vastasyntyneen hemolyyttinen tauti terveysongelmana Suomessa 2000-luvulla

Kaikkien äitien ABO- ja RhD-veriryhmä sekä punasoluvasta-aineet tutkitaan ensimmäisellä neuvolakäynnillä. RhD-negatiivisilta äideiltä tutkitaan vasta-aineet uudelleen raskausviikoilla 24–26 ja 36. RhD-positiivisten äitien vasta-ainetutkimus uusitaan raskausviikolla 36 vain, jos äiti on saanut verensiirtoja tai perheen aikaisempia lapsia on hoidettu ihon kellastumisen takia heti syntymän jälkeen. Jos vasta-aineita todetaan, ne tunnistetaan ja pitoisuus määritetään titraamalla tai kvantitoimalla. Mikäli kyseessä on raskauden kannalta merkityksellinen vasta-aine, tutkitaan isän veriryhmä periytyvyyden arvioimiseksi. Merkityksellisten vasta-aineiden pitoisuuksia seurataan kuukauden välein tai raskauden jälkipuoliskolla jopa kahden viikon välein. Veripalvelussa tutkitaan vuosittain noin 80 000 seulontaohjelman mukaista näytettä. Raskauden kannalta merkityksellinen vasta-aine todetaan 0,8 %:ssa kaikista raskauksista; niiden jakauma esitetään **TAULUKOSSA 1**.

Suomalaisista äideistä 13 % on RhD-negatiivisia ja heidän lapsistaan 60 % RhD-positiivisia. Suojaukseen käytetään kaupallisia valmisteita, jotka sisältävät 250–300 µg anti-RhD-immunoglobuliinia. Määrä riittää neutraloimaan noin 15 ml sikiön punasoluja äidin verenkierrossa. Nykysuuruisen syntyvyyden (n. 60 000/v) aikana Suomessa tarvitaan noin 4 500 synnytyksen jälkeistä anti-D-suojausannosta vuodessa. Muita suojausohjelman mukaisia raskaudenaikaisia annoksia käytetään arviolta 2 600–3 000 vuodessa. Raskauden aikana sikiön veriryhmä ei yleensä ole tiedossa, minkä vuoksi 40 % suojauksista on turhia. Anti-D-immunoglobuliinin puoliintumisaika on kolme viikkoa, joten annos joudutaan uusimaan, jos immunisaatiolle altistavat tilanteen toistuvat. Raskauden aikana annettu anti-D-

TAULUKKO 1. Seulonnoissa tutkituilta äideiltä (67 854) todettujen raskauden kannalta merkityksellisten vasta-aineiden jakauma eri veriryhmäjärjestelmiin vuonna 2010 (SPR Veripalvelu).

Veriryhmä-järjestelmä	Vasta-aineet	t* ≤ 2	2 < t* < 16	t* ≥ 16	Yhteensä
Rh	anti-D, -DC, -DE, -DCE	87	29	46	162
	anti-E	118	13	2	133
	anti-c, -cE	70	10	6	86
	muut (anti-C, -C ^x , -C ^w , -Ce, -f)	66	2	3	71
Kell	anti-K	22	4	6	32
	anti-UL ^a	1	0	0	1
	anti-Kp ^a	0	3	0	3
Kidd	anti-Jk ^a	27	2	0	29
	anti-Jk ³	1	0	0	1
Duffy	anti-Fy ^a	11	3	1	15
	anti-Fy ^b	2	0	0	1
Muut	anti-LW ^a , -LW ^b , -Lu ^a , -S, -Co ^b	34	3	0	37
Yhteensä					531**

*t = titteri

**Vasta-aine todettiin 895 äidillä (1,3 % kaikista seulotuista). Raskauden kannalta merkityksellisiä vasta-aineita oli 531 äidillä, joista 46:lla todettiin useampi kuin yksi vasta-aine.

immunoglobuliini näkyy vasta-ainetutkimuksessa jopa puolen vuoden ajan. Tämän takia suojauspäivän ilmoittaminen läheteessä on erityisen tärkeää uusien immunisaatioiden erottamiseksi suojauksesta.

Suojausohjelmastamme huolimatta RhD-negatiivisista äideistä 1,8 %:lla todetaan edelleen raskauden kannalta merkittävä anti-D-vasta-aine. Ne äidit, joilla vasta-aineiden pitoisuus on kliinisesti merkityksellinen, kutsutaan äitiyspoliklinikoihin jatkotutkimuksiin ja hoidon tarpeen arvioon. Erikoissairaanhoidon käyntien määrästä veriryhmäimmunisaatioiden takia ei ole tilastotietoa, mutta useimpia äitejä seurataan 1–2 viikon välein raskauden puolivälin jälkeen. Vuosittain keskimäärin kymmenessä raskaudessa tarvitaan hoidoksi kohdunsisäisiä punasolusiiroja ja näistä yli 80 % johtuu anti-D-immunisaatioista (TAULUKKO 2). HYKS:n naistenlinikassa vuosilta 1989–2006 kerättyssä aineistossa kohdunsisäistä hoitoa vaativissa punasoluvasta-aineimmunisaatioissa (80 raskautta, 396 siirtoa) perinataalikuolleisuus oli 5 %. Suurin osa kuolemista liittyi toimenpiteistä aiheutuviin komplikaatioihin ja niistä johtuviin erittäin ennenaikaisiin synnytyksiin. Vastaavia lukuja koko Suomesta ei ole tiedossa. Raskausviik-

kosten 34–35 jälkeen epäiltäessä sikiöllä keski-vaikaa tai vaikeaa anemiamia on vaihtoehtona synnytyksen käynnistäminen. Käytännön aiheuttamasta lievän ennenaikaisuuden lisääntymisestä ja siihen liittyvästä hoidon tarpeesta ei myöskään ole tutkimustietoa.

Vastasyntyneen hemolyyttisen taudin takia hoitoa tarvitsi vuosina 2000–2009 keskimäärin 150 lasta vuodessa. Yli puolet hoitojaksoista liittyi ABO-immunisaatioihin, 40 % Rh-immunisaatioihin ja loput muihin immunisaatioihin (Hoitoilmoitusrekisteri HILMO, Terveiden ja hyvinvoinninlaitoksen syntymärekisteriin ilmoitetut vastasyntyneiden diagnoosit seitsemän vuorokauden ikään mennessä). Verenvaihdon immunisaation takia sai keskimäärin 25 lasta vuodessa, mutta suomensisäisen gammaglobuliinihoidon (IVIG) yleistymisen 2000-luvun puolessa välissä on vähentänyt verenvaihtoa tarvitsevien lasten määrän noin kymmeneen vuodessa. Pitkäaikaisseurantatietoja vaikeaa hemolyyttistä tautia sairastaneiden lasten terveydestä ei meillä ole.

Sikiön tai vastasyntyneen hemolyyttiseen tautiin liittyvä kuolleisuus Suomessa on viimeisen vuosikymmenen aikana ollut 0–2 lasta vuodessa. Vuosina 2000–2009 syntyi kuolle-

TAULUKKO 2. Kohdunsisäisiä punasolusiirtoja saaneet äidit vuosina 2003–2010 sikiön anemian hoitoon toimitettujen punasolujen ja vasta-aineen mukaan (SPR Veripalvelu).

Yliopistosairaala	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
HYKS	9	1	6	5	3	8	9	8
TYKS	2	0	1	0	1	1	5	2
OYS	2	3	1	6	1	4	1	2
TAYS	0	0	0	0	1	1	1	2
Yhteensä	13	4	8	11	6	14	16	14
Vasta-aine								
Anti-D	10	4	5	9	6	13	12	12
Anti-K	2		3	1		1	1	
Anti-c	1			1			3	2

na viisi lasta ja ensimmäisen elinviikon aikana kuoli niin ikään viisi lasta. Myöhempää tähän syyhyyn liittyvää kuolleisuutta ei ole raportoitu (Tilastokeskuksen terveystilastot). Kuolleisuus (1,6/100 000 vastasyntyntä) on samaa luokkaa kuin muissa pienen perinataalikuolleisuuden maissa. Huomattavaa kuitenkin on, että lukuun sisältyvät ainoastaan 22. raskausviikon jälkeen syntyneet lapset.

RhD-negatiivisten äitien rutiinimainen raskaudenaikainen suojaus

Kirjallisuudesta löytyy yli 600 raskaudenaikaiseen anti-D-suojaukseen liittyvää julkaisua. Cochrane-tietokannassa on tuore katsaus (Crowther ja Middleton 2009), johon sisältyy ainoastaan kaksi satunnaistettua kontrolloitua tutkimusta (Huchet ym. 1987, Lee ja Rawlinson 1995). Näissä kahdessa tutkimuksessa oli mukana yhteensä 4 500 RhD-negatiivista naista. Tutkimusryhmässä naiset saivat anti-D-suojauksen raskausviikoilla 28 ja 34. Käytetyt annokset olivat joko 50 tai 100 µg. Verrokkiryhmässä naiset saivat suojauksen raskauden aikana ainoastaan suuren riskin tilanteissa. Synnytyksenjälkeinen suojaus oli molemmissa ryhmissä sama. Immunisoituneita äitejä todettiin 12 kk:n kuluttua synnytyksestä tutkimusryhmässä 0,2 % ja verrokkiryhmässä 1 %. Raskaudenaikaisen immunisaation riskisuhde hoidetuilla äideillä oli 0,42 verrokkiryhmään nähden. Vastasyntyneiden hemolyyttisen taudin esiintymisessä ei todettu eroa, mutta seuraavia raskauksia ei tutkittu. Loppupäätelmänä oli,

että rutiiniluonteinen raskaudenaikainen anti-D-suojaus vähentää raskaudenaikaisia tai heti raskauden jälkeen todettuja immunisaatioita merkittävästi, mutta suojausannoksesta, annosten lukumäärästä, suojausten tarkasta ajankohdasta tai kustannustehokkuudesta ei voitu tehdä päätelmiä näiden tutkimusten valossa.

Britanniassa viranomaiset (National Institute for Health Research, NIHR) ovat tehneet laajan selvityksen raskaudenaikaisen rutiinimaisen suojauksen vaikuttavuudesta (Pilgrim ym. 2009). Meta-analyysiin hyväksyttiin kahdeksan kontrolloitua tutkimusta, joiden aineistoon kuului yhteensä yli 20 000 raskautta. Annos oli joko 100 µg raskausviikoilla 28 ja 34 tai 300 µg raskausviikolla 28. Käytettyjen valmisteiden tuli olla kaupallisia ja edelleen saatavilla. Immunisoituneiden äitien osuus tutkimusryhmässä oli 0,3 % ja verrokkiryhmässä 1,2 %, mutta ero vaihteli paljon tutkimuksen mukaan. Laadullisesti parhaimmiksi tutkimuksiksi kirjoittajat arvioivat kaksi Englannissa ja Walesissa tehtyä alueellista interventiotutkimusta, joista yhdistettyjen tulosten perusteella tutkimusryhmässä äideistä immunisoitui 0,35 % ja verrokkiryhmässä 0,95 % (Mayne ym. 1997, MacKenzie ym. 1999). Raskaudenaikaiseen rutiiniluonteiseen anti-D-suojaukseen liittyvä riskisuhde oli 0,37, ja absoluuttinen riski pieneni 0,6 %. Yhden immunisaation estämiseksi tarvittavan suojausten määrän (NNT) laskettiin olevan 166, jos ainoastaan ne äidit saivat suojauksen, joiden sikiö on RhD-positiivinen. Jos sikiön veriryhmä ei ole tiedossa, kuten ei näissäkään tutki-

muksissa ollut, oli luku suurempi, 278. Yhden perinataalikuoleman estämiseksi piti suojata 5790 äitiä. Tilastollista eroa todettujen immunisaatioiden määrässä yhden ja kahden annoksen hoitomallien välillä ei todettu. Loppupäätelmässään kirjoittajat katsoivat raskaudenaikaisen anti-D-suojauksen vähentävän merkittävästi immunisaatioiden ja vastasyntyneen hemolyyttisen taudin ilmaantuvuutta. Yhden annoksen hoitomallia pidettiin helpommin toteutettavana ja hinnaltaan edullisempänä. Tutkijat kuitenkin totesivat, että lisäselvityksiä eri hoitomallien kliinisestä tehosta ja kattavuuteen liittyvistä ongelmista tarvitaan.

Laajin raskaudenaikaisen rutiinimaisen suojauksen tehosta tehty väestöpohjainen tutkimus on Alankomaista (Koelewijn ym. 2008). Tämä yli 11 000 ensisynnyttäjää käsittävä tutkimus ei ole mukana mainitussa Pilgrim ym. (2009) katsauksessa siinä käytetyn annoksen (200 µg raskausviikolla 30) vuoksi. Tutkimuksessa todettiin raskaudenaikaisen anti-D-suojauksen vähentävän uusien immunisaatioiden absoluuttista riskiä 0,36 % ja vastasyntyneen vakavan hemolyyttisen taudin riskiä 0,13 %. NNT yhden immunisaation estämiseksi oli 357 ja vastasyntyneen vakavan hemolyyttisen taudin estämiseksi seuraavassa raskaudessa 1 255. Kirjoittajat totesivat raskaudenaikaisen profylaksin pienentävän anti-D-immunisaation riskin puoleen aikaisempaan riskiperusteeseen käytäntöön verrattuna.

Kirjallisuudesta löytyy 11 julkaisua rutiinimaisen raskaudenaikaisen anti-D-profylaksin kustannusvaikuttavuudesta. Yhtä lukuun ottamatta niissä todetaan raskaudenaikaisen suojauksen olevan kustannustehokasta, mutta käytännöt vaihtelevat sekä tutkimusryhmien, suojausajankohdan ja annoksen suhteen. Näistä tutkimuksista saatava tieto on valtaosin vanhentunutta sekä kustannusten että terveystaloudellisten menetelmien suhteen. Paras tämän hetkinen arvio rutiiniluonteisen raskaudenaikaisen anti-D-suojauksen kustannusvaikuttavuudesta saadaan mainitusta Pilgrim ym. (2009) katsauksesta. Siinä kuvataan yksityiskohtaisesti tarkoitusta varten kehitetyt laskutavat. Suojauksen antoon liittyviä kustannuksia verrattiin kustannuksiin, jotka yhden

immunisaation välttäminen, immunisoituneen äidin raskauden hoito ja perinataalikuoleman välttäminen aiheuttaisi, sekä kustannuksiin säästettyä elinvuotta (LGY) ja laatu-painotteista elinvuotta (QALY) kohti. Laskutavassa oletettiin, että raskaudenaikainen suojaus vähentää immunisaatioiden riskiä suhteella 0,37. Vastasyntyneen hemolyyttiseen tautiin liittyvän perinataalikuolleisuuden arvioitiin olevan 4 % ja eriasteisen neurologisten ongelmien 10 %. Yhteen perinataalikuolemaan arvioitiin liittyvän 79 elinvuoden ja 70 laatu-painotteisen elinvuoden menetys. Loppupäätelmässään kirjoittajat katsoivat, että RhD-negatiivisten äitien rutiiniluonteinen raskaudenaikainen suojaus oli kustannusvaikuttavaa, jos rajana pidettiin 30 000:ta puntaa laatu-painotteista elinvuotta kohden. Vaikka kustannukset eivät olekaan verrannollisia Suomen oloihin, voidaan käytettyä laskutapaa hyvin soveltaa meilläkin.

Sikiön RhD-veriryhmän määrittäminen äidin plasmasta

Koska ainoastaan 60 % RhD-negatiivisten äitien lapsista on RhD-positiivisia, pystyttäisiin sikiön RhD-veriryhmän määrittämisellä vähentämään 40 % raskaudenaikaisten anti-D-profylaksien tarpeesta sekä rutiininomaisessa että riskiperusteisessa käytännössä. Tutkimus voidaan tehdä äidin plasmassa olevasta sikiöperäisestä DNA:sta. Näin vältetään lapsivesinäytteenottoon liittyvät riskit. Tutkimusta käytetään Suomessa tällä hetkellä niissä immunisaatoraskauksissa, joissa vasta-ainepitoisuus on suuri heti alkuraskaudessa ja lapsen isä on heterotsygootti kyseisen veriryhmätekijän suhteen. Seulontakäyttöön sopivat ainoastaan automatisoitavissa olevat menetelmät, ja testin herkkyyden tulisi olla lähes 100 %. Viime vuosina on ilmestynyt julkaisuja tällaisista menetelmistä ja niiden käyttökelpoisuudesta seulonnassa (Finnigan ym. 2008, Minon ym. 2008).

Tuoreessa tutkimuksessa Britannia arvioitiin kahdella eri mallilla sikiön RhD-veriryhmän määrittäminen kustannusvaikuttavuutta raskaudenajan suojausohjelmassa (Szczepura ym. 2011). Ensimmäisessä mallissa määrittä-

YDINASIAT

- ▶ RhD-negatiivisten äitien suojaus anti-D-immunoglobuliinilla synnytyksen jälkeen on tärkein äidin immunisoitumista ehkäisevä ja vastasyntyneen vaikean hemolyyttisen taudin riskiä vähentävä toimenpide.
- ▶ Valtaosan synnytyksen jälkeisestä suojauksesta huolimatta tapahtuneista immunisaatioista arvioidaan johtuvan raskaudenaikaisesta herkistymisestä sikiön punasolulle oireettoman fetomaternaali-vuodon seurauksena.
- ▶ Puolet uusista anti-D-immunisaatioista on estettävissä RhD-negatiivisten äitien rutiinimaisella raskaudenaikaisella anti-D-suojauksella.

käytettiin ainoastaan raskauden ajan profylaksin (100 µg x 2 raskausviikoilla 28 ja 34) kohdistamisessa niihin RhD-negatiivisiin äiteihin, joilla sikiö oli D-positiivinen. Toisessa mallissa sitä käytettiin myös syntymän jälkeiseen profylaksiin. Tässä mallissa tutkimus siis korvasi myös napaverestä tehtävän lapsen veriryhmämäärityksen. Ensimmäinen malli jäi kustannuksiltaan neutraaliksi. Toisella mallilla saavutettiin suuremmat säästöt, mutta koska siihen sisältyi suurempi vääriin negatiivisiin tuloksiin liittyvä immunisaation riski, eivät kirjoittajat toistaiseksi suositelleet kummankaan mallin käyttöönottoa. Ainakin Ruotsissa, Ranskassa ja Alankomaissa vastaavanlaiset terveystaloudelliset selvitykset ovat käynnissä, ja tuloksia niistä odotetaan lähivuosina.

Kaupallisten anti-D-immunoglobuliinivalmisteiden saatavuuteen ja valmistukseen liittyvien eettisten ongelmien takia Euroopan neuvosto on nimennyt työryhmän ”Fetomaternal RhD immunisation and availability of anti-D immunoglobulin” ohjaamaan anti-D-immunoglobuliinin käyttöä. Mikäli sikiön RhD-veriryhmän tutkiminen ennen suojauksen antoa jatkossa osoittautuu kustannuksiltaan vähintään neutraaliksi verrattuna kaikkien RhD-negatiivisten äitien suojaukseen, tulee Euroopan neuvosto suosittamaan raskauden ajan ru-

tiinimaisen suojauksen rajaamista ainoastaan riskiryhmiin.

Lopuksi

Vastasyntyneen hemolyyttinen tauti on edelleen merkittävä terveyshaitta Suomessa. Kaikkia mahdollisuuksia uusien immunisaatioiden estämiseksi tulee harkita. Käytännön vaikutavuudesta on nyt riittävää näyttöä, ja myös Suomessa on aiheellista aloittaa RhD-negatiivisten äitien rutiiniluonteinen suojaus raskauden aikana. Verensiirroista johtuvien immunisaatioiden ehkäisy on toinen tärkeä vastasyntyneen hemolyyttistä tautia ehkäisevä toimenpide. Suomessa on 1990-luvun alusta noudatettu käytäntöä, jossa tytöille ja hedelmällisessä iässä oleville naisille siirretään ainoastaan K-negatiivisia punasoluja. Rh-veriryhmäjärjestelmän muiden antigeenien kuin D:n huomioiminen verensiirroissa tässä ryhmässä ei ole vielä käytäntönä missään maassa niiden heikomman immunogeenisuuden vuoksi. Sen sijaan kaikki verivalmisteet on vuodesta 2003 toimitettu Veripalvelusta valkosoluttomina, mikä osaltaan vähentää verensiirtoihin liittyvää immunisoitumisriskiä. Vaikutus vastasyntyneen hemolyyttisen taudin ilmaantumiseen näkyy kuitenkin vasta vuosien kuluttua.

Hyvin toimiva veriryhmävasta-aineseulon-tajärjestelmä on vastasyntyneen hemolyyttisen taudin hoidon kulmakivi. Vaikeat immunisaatiot tulee todeta, ennen kuin sikiölle aiheutuu pysyvää haittaa, mutta pienen riskin raskauksia tulee häiritä mahdollisimman vähän. Anti-D-immunisaatioiden seurantaohjelma toimii meillä hyvin, mutta on huomattava, että myös Rhc- ja K-immunisaatiot voivat vaatia kohdunsisäisiä hoitoja tai verenvaihtoja välittömästi syntymän jälkeen. Koska RhD-positiivisten äitien seulontaa ei rutiinimaisesti uusita raskauden aikana, ei nykyinen seulontajärjestelmämme edes pysty löytämään kaikkia immunisaatioita ajoissa. Useissa Euroopan maissa ja Yhdysvalloissa tutkitaankin kaikilta RhD-positiivisilta äideiltä rutiiniluonteisesti toinen näyte keskiraskauden aikaan.

Veriryhmävasta-aineseulonta on vuodesta 1990 lähtien tehty keskitetysti Suomen Punai-

sen Ristin Veripalvelussa. Keskitetty seulonta antaa erinomaisen mahdollisuuden arvioida suojaus- ja seulontaohjelmiamme vaikuttavuutta ja kehittää uusia malleja. Veripalvelu on tehnyt Terveiden ja hyvinvoinninlaitoksen nimeämälle Kansalliselle äitiyshuollon asiantuntijaryhmälle sekä sosiaali- ja terveystieteiden tutkimuskeskukselle ehdotuksen rutiinimaisesta raskaudenaikaisesta anti-RhD-

suojauksesta sekä RhD-positiivisten äitien toisesta näytteestä. ■

SUSANNA SAINIO, LT, naistentautien ja synnytysten sekä perinatologian erikoislääkäri

MALLA KUOSMANEN, FL, biologi
Suomen Punainen Risti, Veripalvelu

SIDONNAISUODET

Kirjoittajilla ei ole sidonnaisuuksia

KIRJALLISUUTTA

- Chilcott J, Lloyd Jones M, ym. 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.
- Crowther CA, Middleton P. Anti-D administration after childbirth for preventing Rhesus alloimmunisation. *Cochrane Database for Systematic Reviews* 2010, Issue 7.
- Crowther CA, Middleton P. Anti-D administration in pregnancy for preventing Rhesus alloimmunisation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1.
- Eklund J, Nevanlinna HR. Perinatal mortality from Rh(D) hemolytic disease in Finland, 1975-1984. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986;65:787-9.
- Eklund J, Nevanlinna HR. Rh-immunisaation ennaltaehkäisy. *Duodecim* 1971; 87:861-6.
- Finning K, Martin P, Summers J, Massey E, Poole G, Daniels G. Effect of high throughput RHD typing of fetal DNA in maternal plasma on use of anti-RhD immunoglobulin in RhD negative pregnant women: prospective feasibility study. *BMJ* 2008;336:816-8.
- Harper DC, Swingle HM, Weiner CP, Bonthius DJ, Aylward GP, Widness JA. Long-term neurodevelopmental outcome and brain volume after treatment for

hydrops fetalis by in utero intravascular transfusion. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195:192-200.

- Huchet J, Dallemagne S, Huchet C, Brossard Y, Larsen M, Parnet-Mathieu F. Ante-partum administration of preventive treatment of Rh-D immunization in rhesus-negative women. Parallel evaluation of transplacental passage of fetal blood cells. Results of a multicenter study carried out in the Paris region. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1987;16:101-11.
- Janssens HM, de Haan MJ, van Kamp IL, Brand R, Kanhai HH, Veen S. Outcome for children treated with fetal intravascular transfusions because of severe blood group antagonism. *J Pediatr* 1997;131:373-80.
- Koelwijn JM, de Haas M, Vrijkotte TG, Bonsel GJ, van der Schoot CE. One single dose of 200 microg of antenatal RhIG halves the risk of anti-D immunization and hemolytic disease of the fetus and newborn in the next pregnancy. *Transfusion* 2008;48:1721-9.
- Koelwijn JM, de Haas M, Vrijkotte TG, van der Schoot CE, Bonsel GJ. Risk factors for RhD immunisation despite antenatal and postnatal anti-D prophylaxis. *BJOG* 2009;116:1307-14.
- Lee D, Rawlinson VI. Multicentre trial of antepartum low-dose anti-D immunoglobulin. *Transfus Med* 1995;5:15-9.

- MacKenzie IZ, Bowell P, Gregory H, Pratt G, Guest C, Entwistle CC. Routine antenatal Rhesus D immunoglobulin prophylaxis: the results of a prospective 10 year study. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106:492-7.
- Mayne S, Parker JH, Harden TA, Dodds SD, Beale JA. Rate of RhD sensitisation before and after implementation of a community based antenatal prophylaxis programme. *BMJ* 1997;315:1588.
- 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.
- Pilgrim H, Lloyd-Jones M, Rees A. Routine antenatal anti-D prophylaxis for RhD-negative women: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2009;13:iii, ix-xi, 1-103.
- Robson SC, Lee D, Urbaniak S. Anti-D immunoglobulin in RhD prophylaxis. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:129-34.
- Szczepura A, Osipenko L, Freeman K. A new fetal RHD genotyping test: costs and benefits of mass testing to target antenatal anti-D prophylaxis in England and Wales. *BMC Pregnancy Childbirth* 2011;11:5.
- Ulander VM, Halmesmaki E, Ämmälä P. Rh-immunisaation muuttuva hoito. *Duodecim* 2004;120:2897-904.

Summary

Hemolytic disease of the newborn has not vanished from Finland – routine protection of RhD negative mothers during pregnancy is justifiable

Prophylaxis of RhD negative mothers with anti-D immunoglobulin after childbirth is the most important procedure reducing the immunization of the mother and the risk of severe hemolytic disease of the newborn. In spite of this, anti-D antibodies having relevance to pregnancy are later detected in 1.8% of RhD negative mothers. Half of these cases could be prevented by routine anti-D prophylaxis given to the mothers during weeks 28 to 34 of pregnancy. Convincing evidence of the effectiveness of this measure has accumulated in the last few years, and application of the treatment is justified also in Finland.