
Prevence Rh (D) aloimunizace uRh (D) negativních žen v těhotenství apo porodu Rh (D) pozitivního dítěte

Čes. Gynek.
71, 2006, č. 3
s. 173-179

Prevention of Rh (D) Alloimmunization in Rh (D) Negative Women in Pregnancy and after Birth of Rh (D) Positive Infant

Lubušký M.^{1,2}, Procházka M.¹, Krejčová L.³, Větr M.¹, Šantavý J.², Kudela M.¹

¹Gynekologicko-porodnická klinika LF UP aFN, Olomouc, přednosta prof.MUDr.M. Kudela, CSc.

²Ústav lékařské genetiky a fetální medicíny LF UP aFN, Olomouc, přednosta prof.MUDr.J. Šantavý, CSc.

³Ministerstvo zdravotnictví ČR, oddělení péče o matku a dítě, odbor zdravotní péče a farmacie, Praha

Structured Abstract

Objective: The objective of this review was to assess the effects of antenatal anti-D immunoglobulin on the incidence of Rhesus D alloimmunization when given to Rh-negative women without anti-D antibodies and assess the effects of giving anti-D to Rhesus negative women, with no anti-D antibodies, who had given birth to a Rhesus positive infant.

Design: A review article.

Setting: Department of Obstetrics and Gynecology, Department of Medical Genetics and Fetal Medicine, University Hospital, Olomouc, Ministry of Health, Czech Republic.

Subject and Method: We searched the Cochrane Pregnancy and Childbirth Group trials register, reference lists of relevant articles and bibliographies.

Conclusion: The risk of Rhesus D alloimmunization during or immediately after a first pregnancy is about 1%. Administration of 100 µg (500 IU) anti-D to women in their first pregnancy can reduce this risk to about 0.2% without, to date, any adverse effects. Anti-D, given within 72 hours after childbirth, reduces the risk of RhD alloimmunization in Rhesus negative women who have given birth to a Rhesus positive infant. However the evidence on the optimal dose is limited.

Key words: anti-D, rhesus alloimmunization

Strukturovaný souhrn

Cíl studie: Přehled současných znalostí o významu a efektivitě podání anti-D imunoglobulinu při prevenci Rh (D) aloimunizace u Rh (D) negativních žen v průběhu těhotenství apo porodu Rh (D) pozitivního plodu.

Typ studie: Přehledový článek.

Název a sídlo pracoviště: Gynekologicko-porodnická klinika, Ústav lékařské genetiky a fetální medicíny LF Univerzity Palackého a FN Olomouc, Ministerstvo zdravotnictví ČR, Praha, oddělení péče o matku a dítě, odbor zdravotní péče a farmacie.

Předmět a metoda studie: Rešerše z literatury a z medicínských databází.

Závěr: Riziko Rh (D) aloimunizace u Rh (D) negativních žen v průběhu prvního těhotenství bezprostředně po porodu Rh (D) pozitivního dítěte je asi 1 %. Antenatální podání 100 µg (500 IU) anti-D ve 28. a 34. týdnu těhotenství může snížit riziko aloimunizace asi na 0,2 %. Nežádoucí účinky nebyly popsány. Podání anti-D imunoglobulinu všem Rh (D) negativním ženám do 72 hodin po porodu Rh (D) pozitivního dítěte, pokud v jejich séru nebyla prokázána přítomnost anti-D protilátek, snižuje riziko Rh (D) aloimunizace. Efekt je patrný bez ohledu na kompatibilitu mezi matkou a dítětem v systému AB0. Optimální dávka anti-D není přesně stanovena. Anti-D je nutno podat i v případě, že Rh (D) status dítěte není znám.

Klíčová slova: anti-D, Rh (D) aloimunizace

ÚVOD

Aloimunní hemolytické anémie plodu anovorozenec jsou způsobeny destruktivními mateřskými protilátkami. Protilátky vznikají jako reakce mateřského imunitního

systému na kontakt s antigeny červených krvinek plodu. Po prostupu placentou se protilátky naváží na fetální erythrocyty, které jsou následně přímo či nepřímo destruovány vretikulo-endoteliálním systémem plodu. Aloimunizace se vyskytuje v různých krevních systémech, klinicky nejzávažnější je inkompatibilita v systémech Rh a Kell.

Rh (D) negativní matky sRh (D) pozitivním plodem si mohou následkem fetomaternální hemoragie vtěhotenství nebo při porodu vytvářet anti-D protilátky [8]. Vprvním těhotenství nedochází většinou kpoškození plodu, ale vdalším těhotenství protilátky třídy IgG volně prostupují placentou do fetální krve amohou uRh (D) pozitivního plodu způsobit hemolytické onemocnění. Destrukce fetálních erytrocytů může vést kanémií nebo vzávažnějších případech dokonce krozvoji hydropsu snásledným úmrtím plodu.

Rh (D) aloimmunizace matky vedoucí khemolytickému onemocnění plodu anovorozence představovala až do sedmdesátých let závažnou příčinu perinatální mortality imorbidit. Díky vyvinutí anti-D imunoglobulinu ajeho následnému uvedení do klinické praxe se vsoučasnosti setkáváme se závažnými formami Rh (D) aloimmunizace již jen zřídka. Dramatické snížení úmrtnosti plodů anovorozenců vdůsledku provádění Rh (D) imunoprolaxe uRh (D) negativních žen po porodu představuje velký úspěch současného porodnictví. Je však nepravděpodobné, že se podaří Rh aloimmunizaci předejít zcela apro postižené ženy i jejich plody bude představovat inadále závažné riziko. Vzhledem kcelkově nízké perinatální úmrtnosti relativně vzrůstá význam těžkých stupňů hemolytického onemocnění, které vedou bez nákladné léčby kprovšechnému hydropsu plodu s vysokou perinatální morbiditou amortalitou.

V60. letech Stern [50] zjistil, že aloimmunizaci matky Rh (D) pozitivními erytrocyty plodu lze předejít preventivním podáním anti-D imunoglobulinu. Od začátku 70. let, kdy se stal anti-D gamaglobulin dostupný azačal být používán kprevenci Rh (D) aloimmunizace Rh (D) negativních žen po porodu Rh (D) pozitivního plodu, došlo kdramatickému snížení perinatální úmrtnosti na aloimunní hemolytické onemocnění [15, 22]. Avšak ktransplacentárnímu průniku fetálních erytrocytů do oběhu matky může docházet již během těhotenství stejně jako při porodu apodání anti-D imunoglobulinu až postpartálně nezabrání aloimmunizaci matky vantenatálním období. Vsoučasnosti dochází ksenzibilizaci Rh (D) negativní matky Rh (D) pozitivními erytrocyty plodu nejčastěji vřípadech, kdy není podána dostatečná dávka anti-D imunoglobulinu při známé potenciálně senzibilizující události během těhotenství apo porodu Rh (D) pozitivního plodu. Dále není-li anti-D imunoglobulin podán včas (do 72 hodin) nebo pokud dojde kokultní fetomaternální hemoragii. Okultní neboli silentní transplacentární hemoragie vprůběhu těhotenství pravděpodobně představují většinu senzibilizací [8], aproto rutiní anti-D profylaxe Rh (D) negativních žen během těhotenství byla navržena arealizuje se vmnoha zemích. Tento postup doplňuje postpartální Rh (D) profylaxi stejně jako podání anti-D imunoglobulinu Rh (D) negativním ženám vsituacích, kdy existuje potenciální riziko senzibilizace Rh (D) antigeny plodu (krvácení vtěhotenství po 12. týdnu, potrat, mimoděložní těhotenství, evakuace molární gravidity, invazivní výkony prenatalní diagnostiky atd.).

Transplacentární fetomaternální hemoragii je možno diagnostikovat pomocí Kleihauerova-Betkeho testu, kte-

rý detekuje přítomnost aodhaduje množství fetálních buněk vmateřské krvi. Jinou možností detekce akvanti-fikace fetomaternální transfuze je stanovení fetálního hemoglobinu vmateřské krvi (fetální Hb %). Následně podaný anti-D imunoglobulin způsobí jejich rychlou destrukci, atím zabrání senzibilizaci matky. Podle množství fetálních buněk lze rovněž indikovat potřebnou dávku anti-D.

Nejsou reference omateřských komplikacích podávání anti-D globulinu vpředporodním ani postnatálním období. Vsoučasnosti je imunoglobulin vyráběn zlidské plazmy dárcy svysokou hladinou anti-D protilátek po přirozené expozici D antigenu. Technologie přípravy produktu prakticky vylučuje riziko přenosu infekčních agens (HIV, HAV, HBV, HCV, parvovirus B19 atd.) [38]. Teoretickým rizikem podávání anti-D globulinu pro plod je možnost vyvolání fetální hemolytické anémie stejným mechanismem jako usenzibilizované pacientky. Imunoglobulin prochází trasplacentárně, ale vpraxi je většinou terapeutická dávka nízká vzhledem kpočtu erytrocytů plodu ariziko iatrogenního poškození je zanedbatelné [8].

PREVENCE RH (D) ALOIMUNIZACE URH (D) NEGATIVNÍCH ŽEN VTĚHOTENSTVÍ

Rutiní antenatální ani-D profylaxe není obvykle prováděna před 28. týdnem těhotenství, protože před začátkem třetího trimestru dochází ktransplacentární hemoragii snáslednou tvorbou mateřských protilátek jen vzácně [14].

The Cochrane Database of Systematic reviews prezentuje metaanalýzu dvou kontrolovaných randomizovaných studií [16], které zahrnují více než 4500 žen ahodnotí efektivitu antenatální anti-D profylaxe uRh (D) negativních žen ve srovnání skontrolní skupinou bez profylaxe. Při podání anti-D imunoglobulinu ve 28. a34. týdnu bylo relativní riziko (RR) imunizace matky vprůběhu těhotenství 0,42 (95% CI 0,15–1,17), po porodu Rh (D) pozitivního dítěte 0,42 (95% CI 0,15–1,17) a12 měsíců po porodu Rh (D) pozitivního dítěte 0,41 (95% CI 0,16–1,04). Ačkolí tyto rozdíly nebyly statisticky významné, „the risk diference“ (RD) mezi skupinou studovanou akontrolní skupinou byl statisticky signifikantní (RD -0,01; 95% CI -0,01–0) apokázal snížení incidence mateřské aloimmunizace po podání anti-D profylaxe antenatálně.

Ve studii svyšší podávanou dávkou anti-D 100 µg (500 IU) [25] bylo relativní riziko (RR) imunizace matky za 2–12 měsíců po porodu Rh (D) pozitivního plodu ve srovnání se skupinou bez profylaxe 0,14 (95% CI 0,02–1,15). Rozdíl nebyl statisticky významný, ale ženy, které dostaly profylaxi, měly signifikantně méně často pozitivní Kleihauerův-Bethkeho test vtěhotenství (RR 0,60; 95% CI 0,41–0,88) apo porodu Rh (D) pozitivního dítěte (RR 0,60; 95% CI 0,46–0,79). Riziko Rh (D) aloimmunizace matky vnásledném těhotenství nebylo sledováno. Nebyl pozorován rozdíl ve výskytu novoro-

Tab. 1. Prevence Rh (D) aloimunizace Rh (D) negativních žen po porodu Rh (D) pozitivního plodu. Upraveno podle The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2005, 4; anti-D – imunoglobulin anti-Rh (D), KS – kontrolní soubor

	Imunizace matky za 6 měsíců po porodu				Imunizace matky v následném těhotenství			
	Anti-D n/N	KS n/N	Odds Ratio 95% CI	P	Anti-D n/N	KS n/N	Odds Ratio 95% CI	P
bez ohledu na ABO	10 / 4758	204 / 2824	0,03 (0,01 - 0,06)	< 0,001	11 / 682	57 / 389	0,11 (0,05 - 0,22)	< 0,001
ABO kompatibilní	7 / 4423	187 / 2495	0,02 (0,01 - 0,05)	< 0,001	11 / 682	57 / 389	0,11 (0,05 - 0,22)	< 0,001
Anti-D < 200 ug	0 / 353	13 / 362	0,08 (0,00 - 0,58)	0,001	3 / 128	13 / 127	0,23 (0,05 - 0,89)	0,146
Anti-D < 250 ug	3 / 686	30 / 691	0,10 (0,02 - 0,35)	< 0,001	3 / 128	13 / 127	0,23 (0,05 - 0,89)	0,146
Anti-D < 300 ug	9 / 3769	132 / 2167	0,04 (0,02 - 0,08)	< 0,001	8 / 566	37 / 306	0,12 (0,05 - 0,27)	< 0,001
Anti-D 4000-7000 ug	0 / 326	27 / 258	0,03 (0,00 - 0,20)	< 0,001	0 / 12	1 / 4	0,33(0,01 - 16,11)	0,456
Anti-D ≤ 50 ug vs > 50 ug	8 / 898	2 / 902	4,02(0,79 - 27,43)	0,057	14 / 412	5 / 395	2,68 (0,89 - 8,61)	0,051
Anti-D ≤ 100 ug vs > 100 ug	9 / 1341	1 / 459	3,08(0,40 - 65,10)	0,260	16 / 601	3 / 206	1,83 (0,50 - 7,97)	0,334
Anti-D ≤ 150 ug vs > 150 ug	9 / 1699	1 / 1311	6,94(0,91 - 146,56)	< 0,001	16 / 601	3 / 206	1,83 (0,50 - 7,97)	0,334

zeneckého ikteru. Podání nižší dávky anti-D 50 µg (250 IU) [27] se neukázalo jako přínosné. Vobou studiích bylo Rh (D) negativním ženám po porodu Rh (D) pozitivního plodu podáno anti-D.

Riziko Rh (D) aloimunizace uRh (D) negativních žen vprůběhu prvního těhotenství abezprostředně po porodu Rh (D) pozitivního dítěte je asi 1 %. Antenatální podání 100 µg (500 IU) anti-D ve 28. a34. týdnu těhotenství může snížit riziko aloimunizace asi na 0,2 %. Nežádoucí účinky nebyly popsány. VAustrálii je podle metodického pokynu doporučena rutinní antenatální anti-D profylaxe uRh (D) negativních žen ve 28. a34. týdnu těhotenství [42]. Stejný postup se realizuje také vUSA, Kanadě iVelké Británii [21, 34, 35, 44, 45].

Cílem dalšího výzkumu je stanovení optimální dávky anti-D imunoglobulinu, načasování prvního podání anásledných intervalů. Je nutno stanovit reálnou efektivitu antenatální anti-D profylaxe ajejí ovlivnění rizika mateřské aloimunizace vnásledném těhotenství.

PREVENCE RH (D) ALOIMUNIZACE URH (D) NEGATIVNÍCH ŽEN PO PORODU RH (D) POZITIVNÍHO DÍTĚTE

The Cochrane Database of Systematic reviews prezentuje metaanalýzu šesti kontrolovaných randomizovaných studií [15], které zahrnují více než 10 000 žen ahodnotí efektivitu podání anti-D imunoglobulinu Rh (D) negativním ženám, po porodu Rh (D) pozitivního plodu. Podání anti-D snižuje incidenci Rh (D) aloimunizace za 6 měsíců po porodu (RR 0,04; 95% CI 0,02–0,06) ivnásledném těhotenství (RR 0,12; 95% CI 0,07–0,23). Benefit je patrný bez ohledu na kompatibilitu mezi matkou adítětem vsystému AB0, pokud je anti-D podáno do 72 hodin po porodu. Při prevenci Rh (D) aloimunizace vnásledném těhotenství byla vyšší dávka (≤200 µg anti-D) efektivnější než dávka nižší (≤50µg anti-D). Podrobnou analýzu dat zobrazuje tabulka 1.

Optimální dávka anti-D při prevenci aloimunizace není přesně stanovena. Doporučená dávka anti-D imunoglobulinu se vrůzných zemích liší aje do jisté míry závislá na jeho dostupnosti, ceně a nákladech spojených slaboratorním stanovením objemu fetomaternální hemoragie. VBritánii je doporučena postpartálně dávka minimálně 100 µg (500 IU) [44], vAustrálii 125 µg (625 IU) [42], vUSA ačástech Evropy 200-300 µg (1000-1500 IU). Je všeobecně akceptováno, že 25µg (125 IU) anti-D by mělo pokrýt až 1ml Rh (D) pozitivních erytrocytů nebo 2ml celé krve. Ztoho vyplývá, že 100 µg (500 IU) by mělo zabránit imunizaci, pokud fetomaternální hemoragie nepřestoupí 8ml a300 µg anti-D postačí na 30ml fetální krve. Transplacentární hemoragie více než 30ml je vzácná adochází kní uměně než 0,6 % porodů [58].

Podání anti-D imunoglobulinu všem Rh (D) negativním ženám do 72 hodin po porodu Rh (D) pozitivního dítěte, nebyla-li vjejich séru prokázána přítomnost anti-D protilátek, snižuje riziko Rh (D) aloimunizace. Efekt je patrný bez ohledu na kompatibilitu mezi matkou adítětem vsystému AB0. Optimální dávka anti-D není přesně stanovena. Anti-D je nutno podat ivpřípadě, že Rh (D) status dítěte není znám.

Cílem dalšího výzkumu by mělo být stanovení optimální dávky anti-D imunoglobulinu. Efektivita bezprostředního podání menší dávky anti-D vkombinaci se screeningem množství fetomaternální hemoragie anásledným doplněním anti-D vpřípadě potřeby by měla být porovnána seefektivitou podávání jednorázově větší dávky anti-D paušálně.

SOUČASNÁ SITUACE VČESKÉ REPUBLICE

Od 1. ledna 1972 se řídila prevence Rh (D) aloimunizace směnicemi Ministerstva zdravotnictví ČSR č.18/1971, Věst. MZ ČSR „Ochrana proti Rh izoimunizaci“ (reg. včástece 38/1971 Sb.) vydanými podle § 70 odst. 1 písm. c) zákona č. 20/1966 Sb. opěči ozdraví lidu, výnos ze dne 30. 11. 1971 č.j. LP-252.3-29. 6. 71.

Podle tohoto závazného opatření byla prováděna prevence Rh (D) aloimunizace u Rh (D) negativních žen po porodu Rh (D) pozitivního dítěte podáním anti-D imunoglobulinu v dávce 250 mikrogramů nitrosvalově, ato nejpozději do 72 hodin po porodu, nebyla-li během těhotenství v jejich krevním séru prokázána přítomnost anti-Rh (D) protilátek. Podání anti-D bylo indikováno při současné kompatibilitě mezi matkou a plodem vsystému AB0. V případě zvýšeného nebezpečí prostupu červených krvinek plodu do krve matky (porod císařským řezem, porod spříznaky předčasného odlučování lůžka, porod spatologií ve III. době porodní), se podávala do stejné doby dvojnásobná dávka, tj. 500 mikrogramů IgG anti-D.

Tyto směrnice byly zrušeny výnosem Ministerstva zdravotnictví asociálních věcí ČSR ze dne 2. března 1989 č.j. LP/2-252-2.3 (reg. v částce 5/1989 Sb.). Výnos nabyl účinnosti dnem 20. 3. 1989. Následuje text „Uvedená problematika bude řešena ministerstvem zdravotnictví asociálních věcí ČSR v rámci odborného řízení zdravotnických služeb. Výnos bude uveřejněn ve Věstníku ministerstva zdravotnictví asociálních věcí ČSR alze do něj nahlédnout na krajských a okresních národních výborech a v ústavech národního zdraví.“

V učebnicích porodnictví a odborné literatuře týkající se problematiky prevence Rh (D) aloimunizace matky, vydanými v České republice po roce 1990 [24, 37, 54, 59] je citován následující metodický návod Ministerstva zdravotnictví asociálních věcí ČR č.j. LP/2-252-5.4.89:

OCHRANA PROTI Rho(D) ALOIMUNIZACI

Ministerstvo zdravotnictví asociálních věcí ČR vydává kochraně proti Rho (D) aloimunizaci tento metodický návod:

1. Při dispenzární péči o těhotné ženy věnují lékaři zvláštní pozornost ženám, jestliže

a) mají krevní skupinu Rho (D) negativní,
b) během těhotenství nebyla v jejich krevním séru prokázána přítomnost anti-Rho (D) protilátek.

2. Zjistí-li lékař uvedené skutečnosti, poučí ženu o nutnosti ochrany proti Rho (D) aloimunizaci, přitom vyzve ženu, aby předložila na ženském oddělení nemocnice spoliklinikou, kde bude přijata k porodu, průkazku pro těhotné.

3. Lékař poskytující péči při porodu provede popř. zajistí odběr pupečnickové krve novorozence na vyšetření AB0 krevní skupiny, Rho (D) stanovení přímého anti-globulinového (Coombsova) testu. Je-li

a) krevní skupina novorozence Rho (D) pozitivní popřípadě Du pozitivní,
b) přímý antiglobulinový test negativní,

aplikuje lékař matce imunoglobulin anti-Rho (D) (dále jen „IgG anti-D“), ato nitrožilně (dále jen i.v.) v dávce 100 mikrogramů (dále jen 100 µg), nebo nitrosvalově (dále i.m.) v dávce 250 µg. Nejpozději do 72 hodin po porodu.

4. Je-li při porodu zvýšené nebezpečí prostupu červených krvinek plodu do krve matky (porod císařským řezem, porod spříznaky předčasného odlučování lůžka, porod spatologií ve III. době porodní), podává se do stejné doby dvojnásobná dávka, tj. 200 µg IgG anti-D i.v. nebo 500 µg IgG anti-D i.m.

5. VI. trimestru u žen Rho (D) negativních se po samovolném potratu nebo UPT (mimo tzv. miniinterupce) nebo po operaci mimoděložního těhotenství nebo při biopsii choria z genetické indikace podává 100 µg IgG anti-D i.m. nebo 50 µg i.v.

6. Po indukovaných abortech ve II. trimestru a po amniocentéze ve II. a III. trimestru, proniká-li jehla placentařní tkáně, se u žen Rho (D) negativních podává 100 µg IgG anti-D i.v., nebo 250 µg IgG anti-D i.m.

7. Ženě, které bude aplikován IgG anti-D, vystaví lékař písemné potvrzení se základními údaji – jméno, adresa, důvod aplikace IgG anti-D, preparát, dávka, způsob aplikace.

8. IgG anti-D se nepodává ženám, v jejichž krevním séru byla prokázána přítomnost anti-Rho (D) protilátek a ženám starším 37 let, pokud neplánují další těhotenství, po poučení ženy lékařem, která toto stvrdí svým podpisem do zdravotnické dokumentace.

9. Podle tohoto metodického návodu se postupuje od 15. 4. 1989.

10. Směrnice č. 18/1971 Věst. MZ ČSR o ochraně proti Rh izoimunizaci byly zrušeny výnosem ze dne 2. 3. 1989, č.j.: LP/2-252-2.3.1989.

Podle konzultace na Ministerstvu zdravotnictví ČR byl však tento text zřejmě pouze rozmnožen, rozeslán ad osud nebyl ve Věstníku MZ ČR uveřejněn. Zdravotní pojišťovny vsouladu s vyhláškou MZ ČR č. 589/2004 Sb., o úhradách léčiv apotravin pro zvláštní lékařské účely, ve znění vyhlášky MZ ČR č. 225/2005 Sb., hradí svým pojištěncům přípravky Partobulin SDI inj. podle symbolu K.

PREVENCE RH (D) ALOIMUNIZACE URH (D) NEGATIVNÍCH ŽEN

Na začátku těhotenství je u všech žen stanovena krevní skupina + Rh faktor a vyšetřen titer antierytrocytárních protilátek. Je-li krevní skupina ženy Rh (D) pozitivní (weak rhesus positive) není provedení prevence Rh (D) aloimunizace indikováno.

Rh (D) negativním ženám, nebyla-li v jejich séru prokázána přítomnost anti-Rh (D) protilátek, je vhodné podat ve 28. až 34. týdnu těhotenství imunoglobulin anti-Rh (D) (dále jen IgG anti-D) v dávce minimálně 100 µg nitrosvalově. IgG anti-D lze podat i jednorázově jen ve 28. týdnu v dávce 250 µg. Tento postup může vést ke snížení incidence antepartální Rh (D) aloimunizace o 80 % (z 1 % na 0,2 %) [16].

V I. trimestru u žen Rh (D) negativních se po samovolném potratu s instrumentální revizí dutiny děložní, umělem ukončením těhotenství, evakuací molární gravidity, biopsií choria z genetické indikace nebo po operaci mimoděložního těhotenství, podává 100 µg IgG anti-D.

Ve 2. až 3. trimestru po indukovaném abortu, amniocentéze, kordocentéze nebo při jiných invazivních výkonech prenatální diagnostiky a fetální terapie, při porodnickém krvácení, intrauterinním úmrtí plodu, pokusu o zevní obrat konce pánevního, po břišním poranění nebo v situacích, kdy existuje potenciální riziko senzibilizace matky Rh (D) antigeny plodu, se podává Rh (D) negativním ženám 250 µg IgG anti-D.

Poločas podaného IgG anti-D je přibližně 24 dní. U 15-20 % pacientek, kterým je aplikováno IgG anti-D ve 28. týdnu je však možné detekovat nízký titer anti-D (obvykle 2 nebo 4) ještě v termínu porodu [1].

Rh (D) negativním ženám, po porodu Rh (D) pozitivního, popřípadě Rh (D) pozitivního dítěte, nebyla-li v jejich séru prokázána přítomnost anti-Rh (D) protilátek, je nutné aplikovat IgG anti-D v dávce 250 µg nitrosvalově. Tato dávka by měla být podána matce co nejdříve po porodu, nejpozději do 72 hodin. Je-li při porodu zvýšené nebezpečí prostupu červených krvinek plodu do krve matky (porod císařským řezem, traumatický vaginální porod, mrtvorozený plod, porod vícečetného těhotenství, porod spříznaky předčasného odlučování lůžka, porod spatologií ve III. době porodní atd.), podává se dvojnásobná dávka.

IgG anti-D v dávce 20 µg podané nitrosvalově by mělo pokrýt 1 ml fetálních Rh (D) pozitivních erytrocytů nebo 2 ml celé krve. Z toho vyplývá, že 250 µg IgG anti-D by mělo zabránit aloimunizaci při fetomaternální hemoragii 25 ml plně fetální krve.

Přibližně jen u 7-8 z 1000 porodů dochází k fetomaternální hemoragii přesahující 4 ml. Utěměř 50 % všech případů však není přítomen žádný rizikový faktor [34, 35, 39, 44]. V řadě zemí je proto doporučeno po porodu stanovit objem fetomaternální hemoragie kupřesnění dávky IgG anti-D potřebné k prevenci Rh (D) aloimunizace matky (Velká Británie, USA, Kanada, Francie, Irsko). Je-li provedeno kvantitativní stanovení množství fetálních erytrocytů proniklých do oběhu matky, je indikováno podání 10 µg IgG anti-D na 0,5 ml fetálních erytrocytů nebo 1 ml plně krve.

Při opomenutí provedení prevence Rh (D) aloimunizace do 72 hodin po potenciálně senzibilizující události má ještě smysl podat IgG anti-D do 13 dní, v mimořádných případech je doporučeno podání s odstupem maximálně 28 dní po porodu [5].

Ženě, které byl aplikován IgG anti-D, je nutné vystavit potvrzení přesným popisem množství a způsobu

podání. IgG anti-D se nepodává ženám, v jejichž krevním séru byla prokázána přítomnost anti-Rh (D) protilátek. Vyjma případů, kdy jde o přetrvávající hladinu antenatálně podaného IgG anti-D. Není-li absolutně jistota opůvodu anti-Rh (D) protilátek vséru matky, měla by být prevence Rh (D) aloimunizace provedena. IgG anti-D je nutno podat i v případě, že Rh (D) status dítěte není znám.

EKONOMICKÉ NÁKLADY SPOJENÉ SPROVÁDĚNÍM PREVENCE RH (D) ALOIMUNIZACE

Ipřes zavedení prevence Rh aloimunizace anti-D globulinem je odhadována ve Spojených státech incidence mateřské Rh (D) aloimunizace na 6,7 případů na 1000 živě narozených [31]. V České republice nejsou podobná data k dispozici, ale při stejné incidenci by šlo asi o 670 případů ročně. Přibližně v 10 % všech těhotenství nastává situace, že Rh (D) negativní matka bude mít Rh (D) pozitivní plod a asi 60 % Rh (D) negativních žen bude mít v první graviditě Rh (D) pozitivní plod [8]. Stojí-li v současnosti jedna dávka anti-D globulinu po 250 µg asi 1000 Kč, potom podání 250 µg anti-D všem Rh (D) negativním ženám po porodu Rh (D) pozitivního plodu (při 100 000 porodech ročně – 10 000 ampulí) představuje částku asi 10 milionů Kč. Je-li zvýšené nebezpečí prostupu fetálních erytrocytů do oběhu matky, je nutné podat ještě dalších 250 µg anti-D (asi 30 % případů – 3000 ampulí, 3 miliony Kč). Pokud by se podávala antenatální profylaxe ve 28. týdnu všem Rh (D) negativním ženám, stoupla by spotřeba asi o 15 000 ampulí po 250 µg (15 milionů Kč). Ampule sdávkováním anti-D po 100 µg nejsou u nás na trhu v současnosti k dispozici. Do kalkulace nákladů není započítáno podání anti-D Rh (D) negativním ženám v situacích, kdy existuje potenciální riziko senzibilizace Rh (D) antigeny plodu (potrat, ektopická gravidita, invazivní výkony prenatální diagnostiky atd.). Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR uvádí v současnosti ročně asi 140 tisíc hlášených potratů (spontánní potraty, umělá ukončení těhotenství, ektopické gravidity) avíce než 15 000 invazivních výkonů prováděných při prenatální diagnostice nebo terapii.

ZÁVĚR

Text metodického návodu Ochrana proti Rh (D) aloimunizaci byl zřejmě v roce 1989 jen rozmnožen, zaslán adosud nebyl ve Věstníku MZ ČR uveřejněn. Problematika provádění prevence Rh (D) aloimunizace není v současnosti v České republice řešena ani doporučením ČGPS ČLS JEP. Vzhledem k medicínskému významu a nezanedbatelným ekonomickým nákladům spojeným s prováděním prevence Rh (D) aloimunizace by bylo vhodné stanovit přesné metodické postupy.

LITERATURA

1. **ACOG - American College of Obstetricians and Gynecologists.** Prevention of RhD alloimmunization. ACOG practice bulletin no.4. Washington, DC, 1999.
2. **Ascari, W. Q., Levine, P., Pollack, W.** Incidence of maternal Rh immunization by AB0 compatible and incompatible pregnancies. *Br. Med. J.*, 1969, 1, p.399-401.
3. **Ascari, W. Q., Allen, A.E., Baker, W. J., Pollack, W.** Rho (D) immune globulin (human); evaluation in women at risk of Rh immunization. *J. A.M. A.*, 1968, 205, p.71-74.
4. **Bishop, G. J., Krieger, V.I.** One millilitre injections of RHo (D) immune globulin (human) in the prevention of Rh immunization; a further report on the clinical trial. *Med. J. Aust.*, 1969, 2, p.171-174.
5. **Bowman, J. M.** Controversies in Rh prophylaxis. Who needs Rh immune globulin and when should it be given? *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1985, 151, p.289-294.
6. **Bryant, E. C., Hart, G. D., Cairns, D., et al.** Clinical evaluation of Rho (D) immune globulin (human) in Canada. *Can. Med. Assoc. J.*, 1969, 101, p.82-83.
7. **Buchanan, D. I., Bell, R.E., Beck, R.P., Taylor, W. C.** Use of different doses of anti-Rh D in the prevention of Rh isoimmunization. *Lancet*, 1969, 2, p.288-290.
8. **Chilcott, J., Lloyd, J. M., Wight, J., et al.** A review of the clinical effectiveness and cost effectiveness of routine anti-D prophylaxis for pregnant women who are Rhesus (RhD) negative 2002, National Institute of Clinical Excellence, London.
9. **Chown, B., Duff, A.M., James, J., et al.** Prevention of primary Rh immunization: first report of the Western Canadian Trial, 1966-1968. *Can. Med. Assoc. J.*, 1969, 100, p.1021-1024.
10. **Clarke, C. A., Donohoe, W. T. A., Finn, R., et al.** Prevention of Rh-haemolytic disease: final results of the „high risk“ clinical trial. A combined study from centres in England and Baltimore. *Br. Med. J.*, 1971, 2, 607-609.
11. **Clarke, C. A.** Prophylaxis of Rhesus iso-immunization. *Br. Med. Bull.*, 1968, 24, p.3-9.
12. **Clarke, C. A., Donohoe, W. T. A., Durkin, C. M., et al.** Prevention of Rh-haemolytic disease: results of a clinical trial. A combined study from centres in England and Baltimore. *Br. Med. J.*, 1966, 2, p.907-914.
13. **Clarke, C. A., Sheppard, P.M.** Prevention of Rhesus haemolytic disease (letter). *Lancet*, 1965, p.343.
14. **Contreras, M.** The prevention of Rh haemolytic disease of the fetus and newborn – general background. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1998, 105, p.7-10.
15. **Crowther, C., Middleton, P.** Anti-D administration after childbirth for preventing Rhesus alloimmunisation. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2005, 4 (updated November 2004).
16. **Crowther, C., Middleton, P.** Anti-D administration in pregnancy for preventing Rhesus alloimmunisation. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2005, 4 (updated February 2005).
17. **Dudok De Wit, C., Borst-Eilers, E., Weerd, C. M., Kloosterman, G. J.** Prevention of Rhesus immunisation. A controlled clinical trial with a comparatively low dose of anti-D immunoglobulin. *Br. Med. J.*, 1968, 4, p.477-479.
18. **Finn, R.** Liverpool experience with Rh immunoglobulin. *Transfusion*, 1968, 8, p.148-149.
19. **Freda, V. J., Gorman, J. G., Pollack, W., et al.** Prevention of Rh isoimmunisation; progress report of the clinical trial in mothers. *J. A.M. A.*, 1967, 199, p.140-144.
20. **Freda, V.J., Gorman, J. G., Pollack, W.** Rh factor; prevention of isoimmunization and clinical trial on mothers. *Science*, 1966, 151, p.828-830.
21. **Fung Kee Fung, K., Eason, E., Crane, J. et al.; Maternal-Fetal Medicine Committee, Genetics Committee.** Prevention of Rh alloimmunization. *J. Obstet. Gynaecol. Can.*, 2003, 25, p. 765-773.
22. **Gravenhorst, J. B.** Effective care in pregnancy and childbirth. In Chalmers, I., Enkin, M. W., Keirse, M. J. N.C. Rhesus isoimmunisation. Oxford: Oxford University Press, 1989, p.565-577.
23. **Godel, J. C., Buchanan, D. I., Jarosch, J. M., McHuhg, M.** Significance of Rh-sensitization during pregnancy; its relation to a preventive programme. *Br. Med. J.*, 1968, 2, p.479-482.
24. **Hájek, Z.** Nepravidelnosti plodového vejce. Rh-izoimmunizace. In Čech, E. et al. Porodnictví, Praha: GRADA Publishing, 1999, s.169-172.
25. **Huchet, J., Dallemagne, S., Huchet, C., et al.** The antepartum use of anti-D immunoglobulin in rhesus negative women. Parallel evaluation of fetal blood cells passing through the placenta. The results of a multicentre study carried out in the region of Paris. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.*, 1987, 16, p.101-111.
26. **Jennings, E. R., Dibbern, H. H., Hodell, F. H., et al.** Long Beach (California) experience with Rh immunoglobulin. *Transfusion*, 1968, 8, p.146-147.
27. **Lee, D., Rawlinson, V. I.** Multicentre trial of antepartum low-dose anti-D immunoglobulin. *Transfusion Med.*, 1995, 5, p. 15-19.
28. **Lubušký, M., Procházka, M., Šantavý, J., et al.** Aktuální management těhotenství srizikem rozvoje anémie plodu. *Čes. Gynek.*, 2006 (vtisku).
29. **Lubušký, M., Procházka, M., Šantavý, J., et al.** Přínos dopplerovského vyšetření pro těhotenství srizikem alloimunní anémie plodu. *Čes. Gynek.*, 2005, 70, s.27-29.
30. **Lubušký, M., Procházka, M., Šantavý, J., et al.** Dopplerometrie při pozouzení fetální anémie. *Čes. Gynek.*, 2004, 69, s. 316-320.
31. **Martin, J. A., Hamilton, B. E., Ventura, S.J., et al.** Births: final data for 2001. *Natl. Vital. Stat. Rep.*, 2002, 51, p.1-102.
32. **Medical Research Council.** Controlled trial of various anti-D dosages in suppression of Rh sensitization following pregnancy. *Br. Med. J.*, 1974, 2, p.75-80.
33. **Moise, K. J.** Red blood cell alloimmunization in pregnancy. *Semin. Hematol.*, 2005, 42, p.169-178.
34. **Moise, K. J.** Management of Rhesus alloimmunization in pregnancy. *Business Briefing: Womens's Healthcare*, 2005, p.2-6.
35. **Moise, K. J.** Management of Rhesus alloimmunization in pregnancy. *Obstet. Gynecol.*, 2002, 100, p.600-611.
36. **Moise, K. J.** Non-anti-D antibodies in red-cell alloimmunization. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2000, 92, p.75-81.
37. **Mrázek, M.** Nepravidelnosti plodového vejce. Rh izoimmunizace adalší hemolytická onemocnění plodu způsobená inkompatibilitou krve matky a plodu. In Zwinger, A. et al. Porodnictví. Praha: Galén, 2004, s.257-264.
38. **National Blood Authority.** Guidelines on the prophylactic use of Rh D immunoglobulin (anti-D) in obstetrics 2003. N.H. M. R.C., Canberra, A.C. T.
39. **Ness, P. M., Baldwin, M. L., Niebyl, J. R.** Clinical high-risk designation does not predict excess fetal-maternal haemorrhage. *Am J. Obstet. Gynecol.*, 1987, 156, p.154-158.
40. **NHMRC - National Health and Medical Research Council.** Australia. Guidelines on the prophylactic use of Rh D immunoglobulin (anti-D) in obstetrics 1999.
41. **Pollack, W., Gorman, J. G., Freda, V.J., et al.** Results of clinical trials of RhoGAM in women. *Transfusion*, 1968, 8, p.151-153.
42. **RANZCOG - Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists.** Guidelines for the use of RH D Immunoglobulin (Anti-D) in obstetrics in Australia 2004.
43. **RCOG - Royal College of Obstetrics and Gynaecology.** United Kingdom. Use of Anti-D immunoglobulin for Rh prophylaxis 2000.
44. **RCOG - Royal College of Obstetrics and Gynaecology.** United Kingdom. Green Top Guidelines 2002. Use of Anti-D immunoglobulin for Rh prophylaxis 2002.
45. **RCOG - Royal College of Obstetrics and Gynaecology.** United Kingdom. NICE - National Institute for Clinical Excellence's Technology Appraisal Guidance No 41. Guidance on the use of routine antenatal anti-D prophylaxis for RhD-negative women, May 2002.
46. **Robertson, J. G., Holmes, C. M.** A clinical trial of anti-Rho (D) immunoglobulin in the prevention of Rho (D) immunization. *J. Obstet. Gynaecol. Br. Cmmwlth.*, 1969, 76, p.252-255.
47. **Robertson, J. G.** Edinburgh (Scotland) experience with Rh immunoglobulin. *Transfusion*, 1968, 8, p.149-150.
48. **Schumacher, G. F. B., Schneider, J.** Current problems in prophylactic treatment of Rh-erythroblastosis; an invitational symposium. *J. Reprod. Med.*, 1971, 6, p.232-255.

49. Stenvecher, M. A., Davies, I. J., Weisman, R., Gross, S. Rho (D) immune globulin; adouble blind clinical trial. Am. J. Obstet. Gynecol., 1970, 106, p.316-317.
50. Stern, K., Goodman, H. S., Berger, M. Experimental isoimmunisation to hemoantigens in man. J. Immunol., 1961, 87, p.189.
51. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS). Potraty ČR 2004.
52. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS). Rodička anovorozenec 2003.
53. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS). Narození svrozenou vadou v roce 2002.
54. Ventruba, P. Patologické těhotenství. Sérologický konflikt. Rh - izoimmunizace. In Roztočil, A. et al. Porodnictví. Brno: MIKADA, 2001, s.190-191.
55. White, C. A., Visscher, R. D., Visscher, H. C., Wade, M. E. Rho (D) immune prophylaxis; adouble blind cooperative study. Obstet. Gynecol., 1970, 36, 341-346.
56. Woodrow, J. C., Clarke, C. A., McConnell, R. B., et al. Prevention of Rh-haemolytic disease. Results of the Liverpool "low-risk" clinical trial. B. M. J., 1971, 2, p.610-612.
57. Woodrow, J. C., Clarke, C. A., Donohoe, W. T., et al. Prevention of Rh-haemolytic disease; athird report. B. M. J., 1965, 1, p.279-283.
58. Zipursky, A. Rh hemolytic disease of the newborn - the disease eradicated by immunology. Clin. Obstet. Gynecol., 1977, 20, p.759-772.
59. Žížka, Z., Calda, P. Prevence, diagnostika a léčba erytrocytární alloimmunizace v těhotenství. Mod. Gynek. Porod., 1998, 7, p.104-121.

MUDr. Marek Lubušík, Ph.D.
Por. gyn. klinika FN a LF UP Olomouc
I. P. Pavlova 6
77520 Olomouc
lubusky@email.cz

Cirkulácia vductus venosus počas prvej doby pôrodnej

Velocimetry of the Ductus Venosus in the First Stage of Labor

Čes. Gynek.
71, 2006, č. 3
s. 179-183

Szunyogh N., Žúbor P., Galo S., Višňovský J., Danko J.

Gynekologicko-pôrodnická klinika, Jeseniova lekárska fakulta, Univerzita Komenského, Martin

Structured Abstract

Objective: To assess feasibility and physiological variation of fetal ductus venosus Doppler velocimetry during the first stage of labor between uterine contractions.

Study design: A prospective cross-sectional study including 23 healthy women with low-risk pregnancies. Maximum velocities during ventricular systole (S) and atrial contraction (A) were recorded in the ductus venosus between contractions. Pulsatility index for veins (DV PIV) and the ductus venosus index (DVI) were also calculated.

Setting: Department of Obstetrics and Gynecology, Jessenius Faculty of Medicine, Comenius University, Martin.

Results: Acceptable ductus venosus waveforms were acquired in 19 fetuses (83%). The mean \pm SD values of the ductus venosus index and the pulsatility index were 0.46 ± 0.07 (95% CI: 0.42-0.49) and 0.57 ± 0.12 (95% CI: 0.51-0.63), respectively. The mean \pm SD values of maximum velocities during ventricular systole (S) and atrial contraction (A) were 65 ± 8 cm/s and 35 ± 5 cm/s, respectively.

Conclusion: Ductus venosus blood flow velocities can be assessed during labor. This calls for an extension of the detection possibilities of intrauterine fetal status and gives an idea to establish reference ranges for these circulation parameters during labor in the future.

Key words: ductus venosus, Doppler ultrasound, labor

Štruktúrovaný súhrn

Ciele štúdie: Určiť možnosť detekcie cirkulačnej variability vductus venosus pomocou dopplerovskej prietokometrie počas prvej doby pôrodnej mimo kontrakčnej aktivity uteru.

Metodika: Prospektívna prierezovala štúdia zahŕňajúca 23 zdravých tehotných žien sfyziologickým priebehom gravidity. Maximálna prietoková rýchlosť počas komorovej systoly (S) akontrakcie predsiení (A) bola registrovaná z prietokovej krivky ductus venosus v období mimo kontrakčnej aktivity uteru. Venózný index pulzatility (DV PIV) a index rezistencie (DVI) boli takisto vyhodnotené.

Názov a sídlo pracoviska: Gynekologicko-pôrodnická klinika, Jeseniova lekárska fakulta, Univerzita Komenského, Martin.

Výsledky: Akceptovateľné prietokové krivky khodnoteniu duktálnej venózne cirkulácie sme získali u 19 plodov (83%). Priemerná hodnota (\pm SD) indexu rezistencie a indexu pulzatility pre ductus venosus bola $0,46 \pm 0,07$ (95% CI: 0,42-0,49), respektíve $0,57 \pm 0,12$ (95% CI: 0,51-0,63). Priemerná hodnota (\pm SD) maximálnej prietokovej rýchlosti počas ventrikulárnej (S) aatriálnej kontrakcie (A) bola 65 ± 8 cm/s respektíve 35 ± 5 cm/s.