

Prevence Rh (D) aloimunizace u Rh (D) negativních žen

M. Lubušký

Poznámka redakce: Materiál níže uvedené práce byl opakovaně projednán na výboru Sekce perinatální medicíny ČGFS ČLS JEP, kde nebyl schválen. Nejedná se o doporučený postup odborné společnosti, ale osobní stanovisko autora

Souhrn: Evidence Based Medicine a přehled doporučených postupů v zahraničí.

Klíčová slova: anti-D-imunoglobulin - aloimunizace - fetomaternální hemoragie

Summary: Prevention of Rh (D) alloimmunization in Rh (D) negative women. Evidence-based medicine and a review of guidelines in foreign countries.

Key words: Anti-D Immunoglobulin - alloimmunization - fetomaternal hemorrhage

Úvod

Každý člověk, který postrádá antigen červené krevní buňky a je mu vystaven, si vytváří protilátku. Při průniku Rh (D) pozitivních fetálních erytrocytů do oběhu Rh (D) negativní ženy může dojít ke stimulaci jejího imunitního systému a tvorbě protilátek „aloimunizaci“. Stejnou imunitní reakci může vyvolat i transfuze antigeně inkompatibilních erytrocytů. Jelikož D antigen je velice silný, tvorbu protilátek vyvolá již parenterální podání 0,1 ml Rh (D) pozitivních erytrocytů Rh (D) negativním jedincům. Nejčastější příčinou Rh (D) aloimunizace je krvácení, při kterém pronikající erytrocyty plodu do krevního oběhu matky.

Mateřské hemolytické anti-D-alo-protilátky mohou v průběhu těhotenství pronikat placentou do krevního oběhu plodu a naváží se na D-pozitivní fetální erytrocyty, které jsou následně destruovány v retikulo-endoteliálním systému plodu. Rozvíjí se hemolytické onemocnění plodu a novorozence (HDFN - Haemolytic Disease of the Fetus and Newborn). Není-li aloimunizace matky diagnostikována a hemolytické onemocnění plodu nebo novorozence léčeno může vést k závažné perinatální morbiditě i mortalitě.

Pokud by se neprováděla u Rh (D) negativních žen při potenciálně senzibilizujících událostech prevence Rh (D) aloimunizace došlo by v podmínkách České republiky ročně k Rh (D) aloimunizaci asi u 2 000 žen. Ačkoli v posledních 30 letech se zavedením anti-D-profylaxe do klinické praxe došlo k poklesu její incidence, představuje problém i v současnosti. V USA v roce 2001 byla incidence Rh-aloimunizace 6,7 na 1 000 živě narozených [1]. V České republice nejsou taková data k dispozici, ale předpokládáme-li podobné výsledky tak se jedná asi o 670 případů ročně.

Postup při provádění prevence Rh (D) aloimunizace u Rh (D) negativních žen

1. Na začátku těhotenství je u všech žen stanovena krevní skupina ABO + Rh (D) a proveden screening nepravidelných antierytrocytárních protilátek (dále jen „antierytrocytární protilátky“). Při nepřítomnosti antierytrocytárních protilátek na začátku těhotenství se provádí ve 28. týdnu kontrolní screening protilátek

u všech těhotných žen (D-negativních i D-pozitivních). U D-negativních před provedením antepartální profylaxe D-aloimunizace a u D-pozitivních vzhledem k možnosti vzniku i jiných než anti-Rh (D) protilátek způsobujících závažné hemolytické onemocnění novorozence.

2. Před screeninem antierytrocytárních protilátek v séru matky je nutné vždy cíleně pátrat, zda již nebyl ženě v tomto těhotenství podán imunoglobulin anti-Rh (D) (dále jen „IgG anti-D“). Pokud ano, je nutné tento údaj uvést do žádanky na vyšetření, protože při přetrvávání hladiny IgG anti-D by mohlo být chybně vysloveno podezření na Rh (D) aloimunizaci matky. Rovněž je-li při kontrolním screeningu prokázána přítomnost protilátek anti-D, je nutno před stanovením diagnózy Rh (D) aloimunizace matky raději znovu ověřit, zda již nebyl ženě v tomto těhotenství IgG anti-D podán.

3. Rh (D) negativním ženám, nebyly-li v jejich séru prokázána přítom-

nost anti-D protilátek, se podává ve 28. a ve 34. týdnu těhotenství IgG anti-D v dávce 125 µg nitrosvalově. IgG anti-D lze podat i jednorázově jen ve 28. týdnu v dávce 250 µg.

4. V 1. trimestru u žen Rh (D) negativních se po samovolném potratu s instrumentální revizí dutiny děložní, umělém ukončení těhotenství, evakuaci molární gravidity, biopsii choria z genetické indikace nebo po operaci mimoděložního těhotenství, podává 125 µg IgG anti-D.
5. Ve 2. a 3. trimestru po indukovaném abortu, amniocentéze, kordocentéze nebo při jiných invazivních výkonech prenatalní diagnostiky a fetální terapie, při porodnickém krvácení, intrauterinním úmrtí plodu, pokusu o zevní obrat konce pánevního, po břišním poranění nebo v situacích, v nichž existuje potenciální riziko senzibilizace matky Rh (D) antigeny plodu se podává Rh (D) negativním ženám 125 µg IgG anti-D.
6. Při pokračujícím nebo opakujícím se krvácení po 12. týdnu těhotenství se podává 125 µg IgG anti-D opakovaně v 6týdenních intervalech a při každé epizodě krvácení by měl být stanoven objem fetomaternální hemoragie (FMH) k upřesnění dávky IgG anti-D potřebné k prevenci Rh (D) aloimunizace matky [2-5].
7. Rh (D) negativním ženám, po porodu Rh (D) pozitivního dítěte, nebyla-li v jejich séru prokázána přítomnost anti-Rh (D) protilátek, je nutné aplikovat IgG anti-D v dávce 125 µg nitrosvalově + stanovit objem fetomaternální hemoragie (FMH) k upřesnění dávky IgG anti-D potřebné k prevenci Rh (D) aloimunizace matky. Není-li stanoven objem fetomaternální hemoragie podává se dávka dvojnásobná (250 µg). Potřebná dávka IgG anti-D by měla být podána matce co nejdříve po porodu, nejpozději do 72 hod.

násobná (250 µg). Potřebná dávka IgG anti-D by měla být podána matce co nejdříve po porodu, nejpozději do 72 hod.

8. 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 plné krve [6,7].
9. Při opomenutí provedení prevence Rh (D) aloimunizace do 72 hod 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 [8].
10. Ženě, které byl aplikován IgG anti-D, je nutné vystavit potvrzení s přesným popisem množství a způsobu podání. IgG anti-D se nepodává ženám, v jejichž krevním séru byla prokázána přítomnost anti-D protilátek, vyjma případů, kdy se jedná o přetrvávající hladinu antenatálně podaného IgG anti-D. Není-li absolutní jistota o původu anti-D-protilátek v séru matky, měla by být prevence Rh (D) aloimunizace provedena. IgG anti-D je nutno podat i v případech, že Rh (D) status dítěte není znám.

Poznámky k jednotlivým bodům

1. Je-li krevní skupina ženy Rh (D⁺) pozitivní „weak rhesus positive“ - cca 1 % Rh (D) pozitivních osob, není většinou provedení prevence Rh (D) aloimunizace indikováno.

V případě „weak D“ fenotypu (dříve označovaného D^u) se jedná o kvantitativní zeslabení exprese D-antigeny. Všechny D-epitopy jsou exprimovány slabě, ale jedinci si nevytvářejí protilátky anti-D při kontaktu s erytrocyty s normální D-expressí.

Naproti tomu *parciální D*-fenotypy jsou D-pozitivní fenotypy, u kterých některé epitopy D-antigeny nejsou expri-

movány. Při kontaktu s D-pozitivními erytrocyty si jedinci s *parciálním D*-fenotypem mohou vytvářet protilátky proti D-epitopům, které na povrchu jejich erytrocytů chybí.

Je třeba odlišit kvantitativní zeslabení D-antigeny bez nutnosti provedení prevence Rh (D) aloimunizace a kvalitativní varianty D-antigeny, kdy je prevence indikována. Nutná je individuální konzultace s laboratoří!

Efektivita kontrolního screeningu antierytrocytárních protilátek ve 28. týdnu těhotenství není prokázána, ale provádí se v řadě zemí (Evropa, USA, Kanada, Austrálie).

Incidence antepartální Rh (D) aloimunizace je 1-2 %, v 90 % případů k ní však dochází až po 28. týdnu těhotenství [9,10]. Incidence Rh (D) aloimunizace před 28. týdnem je tedy 0,1-0,2 %. Kontrolním vyšetřením titru antierytrocytárních protilátek u všech Rh (D) negativních žen ve 28. týdnu těhotenství bychom tedy mohli diagnostikovat při 100 000 porodech ročně 10-20 případů Rh (D) aloimunizace. V souvislosti se vzniklou aloimunizací matky není ale plod v probíhající graviditě ohrožen závažným stupněm hemolytické nemoci. V těchto případech by však nebylo nutné podat IgG anti-D.

2. 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 titr anti-D (obvykle 2 nebo 4) ještě i v termínu porodu [2].

3. Tento postup může vést ke snížení incidence antepartální Rh (D) aloimunizace o 80 % (z 1 % na 0,2 %) [7].

4. Aloimunizaci D-antigenem lze prokázat již od 6. gestačního týdne [4].

Riziko Rh (D) aloimunizace při spontánním potratu je 1,5-2 %, při umělém ukončení těhotenství 4-5 % [2], při odběru choriových klků 14 % [11].

Celkový objem fetální krve ve 12. týdnu těhotenství = 3 ml (FMH-1,5 ml), postačující dávka IgG anti-D = 30 µg. Do 12. týdne těhotenství je proto při prevenci D-alloimunizace postačující dávka IgG anti-D 50 µg, takový pre-

parát ale v současnosti není na našem trhu k dispozici.

5. Riziko Rh (D) aloimunizace při provedení amniocentézy je 2-5% [3].

7. IgG anti-D v dávce 10 µg podané nitrosvalově by mělo pokrýt 0,5 ml fetálních Rh (D) pozitivních erytrocytů nebo 1 ml celé krve. Z toho vyplývá, že 125 µg (250 µg) IgG anti-D by mělo zabránit aloimunizaci při fetomaternální hemoragii 12,5 ml (25 ml) plné fetální krve.

Přibližně jen u 1% porodů dochází k fetomaternální hemoragii přesahující 12,5 ml a jen u 0,5% porodů přesahuje fetomaternální hemoragie 25 ml [12-15]. U téměř 50% všech případů však není přítomen žádný rizikový faktor [14-16].

V řadě zemí je proto doporučeno po porodu stanovit objem fetomaternální hemoragie (FMH) k upřesnění dávky IgG anti-D potřebné k prevenci Rh (D) aloimunizace matky (Austrálie, Kanada, USA, Velká Británie, Francie, Irsko).

Zvýšené nebezpečí prostupu červených krvinek plodu do krve matky je při porodu císařským řezem [17], mrtvorozeném plodu [15], traumatickém vaginálním porodu, porodu vícečetného těhotenství, porodu s příznaky předčasného odlučování lůžka, porodu s patologií ve III. době porodní atd.

Stanovení objemu fetomaternální hemoragie (FMH)

Množství fetálních erytrocytů proniklých do oběhu matky se stanovuje průtokovou cytometrií. Po porodu lze u matky provést odběr krve na vyšetření nejdříve za 1 hod a odebírá se 0,5-1,0 ml žilní krve do zkumavky s antikoagulační látkou (EDTA, heparin).

V praxi je u všech Rh (D) negativních žen po porodu vyšetřen nejdříve Rh (D) status dítěte. Stanovení objemu fetomaternální hemoragie (FMH) je indikováno až následně jen po porodu Rh (D) pozitivního dítěte, kdy umožňuje upřesnit dávku IgG anti-D potřebnou k prevenci Rh (D) aloimunizace matky. IgG anti-D v dávce minimálně 125 µg je

však podáno vždy ihned po zjištění Rh (D) statusu dítěte.

Optimální a ekonomicky nejefektivnější by však bylo D-negativním ženám, nebyla-li v jejich séru prokázána přítomnost anti-D protilátek, aplikovat ve 28. týdnu IgG anti-D v dávce 250 µg. Po porodu Rh (D) pozitivního dítěte následně stanovit objem fetálních erytrocytů, které pronikly do oběhu matky a jen v indikovaných případech podat potřebnou dávku IgG anti-D i postpartálně (Austrálie) [4].

Objem fetomaternální hemoragie (FMH) by měl být rovněž stanoven u všech Rh (D) negativních žen, nebyla-li v jejich séru prokázána přítomnost anti-D protilátek, v případě potenciálně senzibilizující události (tab. 1) po 20. týdnu těhotenství [5].

Závěr

V učebnicích porodnictví a odborné literatuře týkající se problematiky prevence Rh (D) aloimunizace matky, vydanými v České republice po roce 1990 je citován

Tab. 1. Události, při kterých by měl být podán anti-D imunoglobulin D-negativním ženám, nejsou-li u nich již přítomny protilátky anti-D.

porod D-pozitivního plodu*

potrat

- umělé ukončení těhotenství
- spontánní potrat s následnou instrumentální revizí dutiny děložní
- spontánní potrat po 12. týdnu těhotenství

- hrozící potrat do 12. týdne
je-li přítomno silné nebo opakované krvácení nebo je-li současně přítomna bolest v podbřišku (obzvláště blížili se délka těhotenství 12. týdnu)

- hrozící potrat po 12. týdnu
pokračuje-li krvácení intermitentně, anti-D-imunoglobulin by měl být podáván opakovaně v 6týdenních intervalech a při každé epizodě krvácení by měl být stanoven objem fetomaternální hemoragie k upřesnění dávky

invazivní prenatální diagnostika

- odběr choriových klků
- amniocentéza
- kordocentéza

jiné intrauterinní výkony

- evakuace molární gravidity
- redukce počtu plodů
- fetální terapie (zavedení shuntu atd.)

antepartální krvácení

pokračuje-li krvácení intermitentně, anti-D-imunoglobulin by měl být podáván opakovaně v 6týdenních intervalech a při každé epizodě krvácení by měl být stanoven objem fetomaternální hemoragie k upřesnění dávky

pokus o zevní obrat konce pánevního

břišní poranění

ektopické těhotenství

intrauterinní odumření plodu

porod mrtvého plodu

dávka:	před 20. týdnem těhotenství	50 µg (250 IU)
	po 20. týdnu těhotenství**	100 µg (500 IU)

načasování: co nejdříve ale nejpozději **do 72 hod** po události

* i v případech kdy D-fenotyp plodu není znám

** současně by měl být stanoven objem fetomaternální hemoragie k upřesnění dávky

„metodický návod“ Ministerstva zdravotnictví a sociálních věcí ČR č.j. LP/2-252-5.4.89: **Ochrana proti Rho (D) aloimunizaci**. Text metodického návodu byl však v roce 1989 zřejmě jen rozmnožen, rozeslán, a dosud 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

- Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ et al. Births: final data for 2001. Natl Vital Stat Rep 2002; 51: 1-102.
- ACOG - American College of Obstetricians and Gynecologists. Prevention of RhD alloimmunization. ACOG practice bulletin no.4. Washington, DC, 1999.
- Fung KFK, Eason E, Crane J et al. Maternal-Fetal Medicine Committee, Genetics Committee. Prevention of Rh alloimmunization. J Obstet Gynaecol Can 2003; 25: 765-773.
- 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 2007. www.ranzcog.edu.au/publications/statements/C-obs6.pdf
- RCOG - Royal College of Obstetrics and Gynaecology. United Kingdom. Green Top Guidelines 2002. Use of Anti-D immunoglobulin for Rh prophylaxis 2002. www.rcog.org.uk/index.asp?PageID=512
- Crowther C, Middleton P. Anti-D administration after childbirth for preventing Rhesus alloimmunisation. Cochrane Database Syst Rev 2007; 4 (updated August 2007).
- Crowther C, Middleton P. Anti-D administration in pregnancy for preventing Rhesus alloimmunisation. Cochrane Database Syst Rev 2007; 4 (updated August 2007).
- Bowman JM. Controversies in Rh prophylaxis. Who needs Rh immune globulin and when should it be given? Am J Obstet Gynecol 1985; 151: 289-294.
- Contreras M. The prevention of Rh haemolytic disease of the fetus and newborn - general background. Br J Obstet Gynaecol 1998; 105: 7-10.
- Hadley A, Soothill P. Alloimmune disorders of pregnancy: anaemia, thrombocytopenia and neutropenia in the fetus and newborn. Cambridge: Cambridge University Press 2002.
- Brambati B, Guercilena S, Bonacchi I et al. Feto-maternal transfusion after chorionic villus sampling: clinical implications. Hum Reprod 1986; 1: 37-40.
- Augustson BM, Fong EA, Grey DE et al. Postpartum anti-D: can we safely reduce the dose? Med J Aust 2006; 184: 611-613.
- Moise KJ Jr. Management of rhesus alloimmunization in pregnancy. Obstet Gynecol 2002; 100: 600-611.
- Ness PM, Baldwin ML, Niebyl JR. Clinical high-risk designation does not predict excess fetal-maternal haemorrhage. Am J Obstet Gynecol 1987; 156: 154-158.
- Sebring E, Polesky H. Fetomaternal hemorrhage: incidence, risk factors, time of occurrence and clinical effects. Transfusion 1990; 30: 344-357.
- Stedman C, Baudin J, White C et al. Use of the erythrocyte rosette test to screen for excessive fetomaternal hemorrhage in Rh negative women. Am J Obstet Gynecol 1986; 154: 1363-1369.
- Feldman N, Skoll A, Sibai B. The incidence of significant fetomaternal haemorrhage in patients undergoing cesarean section. Am J Obstet Gynecol 1990; 163: 855-858.
- Chilcott J, Lloyd JM, Wight J et al. A review of the clinical effectiveness and cost effectiveness of routine anti-D prophylaxes for pregnant women who are Rhesus (RhD) negative 2002, National Institute of Clinical Excellence, London.
- NHMRC - National Health and Medical Research Council. Australia. National Blood Authority. Guidelines on the prophylactic use of Rh D immunoglobulin (anti-D) in obstetrics 2003.
- RCOG - Royal College of Obstetrics and Gynaecology. United Kingdom. Use of Anti-D immunoglobulin for Rh prophylaxis 2000. www.rcog.org.uk/guidelines/antid.html
- 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 (Expected date of next issue - June 2008). <http://guidance.nice.org.uk/TA41/guidance/pdf/English> www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=download&r=true&o=32360

*Doručeno do redakce: 29. 4. 2008
Přijato po recenzi: 14. 5. 2008*

doc. MUDr. Marek Lubušský, Ph.D.

Gynekologicko-porodnická klinika

LF UP a FN Olomouc

Ústav lékařské genetiky a fetální medicíny

LF UP a FN Olomouc