

Prevence RhD aloimunizace Evidence based medicine a přehled doporučených postupů

Doc. MUDr. Marek Ľubušký, Ph.D.

Univerzita Palackého, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Olomouc, Porodnicko-gynekologická klinika
Univerzita Palackého, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Olomouc, Ústav lékařské genetiky a fetální medicíny

Souhrn

I přes zavedení anti-D profylaxe do klinické praxe představuje RhD aloimunizace problém i v současnosti. Skutečná incidence RhD aloimunizace u těhotných žen není ve většině zemí známa. Anti-D imunoglobulin je podáván RhD negativním ženám paušálně a v mnohem větších dávkách, než je skutečně potřeba. Na druhou stranu však není možné diagnostikovat případy, kdy je nutné podat dávku větší. Pro optimální provádění prevence RhD aloimunizace u RhD negativních žen je důležité diagnostikovat stavy, kdy dochází k fetomaternální hemoragii (FMH), přesně určit její objem, a následně podat potřebnou dávku anti-D imunoglobulinu. Možnost spolehlivě detekovat FMH a přesně určit její objem by umožnila provádět prevenci RhD aloimunizace lépe a levněji. Anti-D imunoglobulin by bylo možné podávat jen ve skutečně indikovaných případech a jen v dávce nezbytně nutné pro prevenci RhD aloimunizace.

Práce vychází ze závěrů Evidence Based Medicine a z doporučených postupů.

Vzhledem k medicínskému významu a nezanedbatelným ekonomickým nákladům spojeným s prováděním prevence RhD aloimunizace by bylo vhodné stanovit přesné metodické postupy. Vlastní text by se měl omezit na seznam potenciálně senzibilizujících událostí, při kterých by měl být RhD negativním ženám podán anti-D imunoglobulin, nejsou-li u nich již přítomny aloprotilátky anti-D. U každé potenciálně senzibilizující události by měla být definována minimální dávka anti-D imunoglobulinu potřebná k prevenci RhD aloimunizace. Po 20. týdnu těhotenství by současně měl být stanoven objem FMH k upřesnění potřebné dávky anti-D imunoglobulinu.

Klíčová slova

anti-D imunoglobulin • aloimunizace • fetomaternální hemoragie • průtoková cytometrie

Summary

Lubusky, M. Prevention of RhD alloimmunization. Evidence based medicine and a review of guidelines

Despite the introduction of anti-D prophylaxis into clinical practice, RhD alloimmunization still presents a problem to date. The actual incidence of RhD alloimmunization in pregnant women remains unknown in most countries. Anti-D immunoglobulin is administered to RhD negative women at a fixed dose and in much greater amounts than is actually necessary. On the other hand, it is not possible to diagnose cases where greater doses are needed. To optimize the prevention of RhD alloimmunization in RhD negative women, it is important to diagnose conditions that lead to fetomaternal hemorrhage (FMH), precisely determine the volume and subsequently administer the appropriate dose of anti-D immunoglobulin. The possibility to accurately detect FMH and precisely determine its volume would enable more effective and less costly prevention of RhD alloimmunization. Anti-D immunoglobulin could be administered only in indicated cases and only in doses essentially necessary for prevention of RhD alloimmunization.

This article is based on the conclusions of evidence-based medicine and a review of guidelines.

disease of the fetus and newborn). Jelikož RhD antigen je velice silný, tvorbu protilátek vyvolá již parenterální podání 0,1 ml RhD pozitivních erytrocytů RhD negativním jedincům. Nejčastější příčinou RhD aloimunizace je krvácení, při kterém pronikají erytrocyty plodu do krevního oběhu matky.

Většině případů

žena pravděpodobnost 85 %, že její partner bude RhD pozitivní, v 60 % heterozygot a ve 40 % homozygot na lokusu *RHD*. Přibližně v 10 % všech těhotenství nastává situace, že RhD negativní matka bude mít RhD pozitivní plod a asi 60 % RhD negativních žen bude mít v první graviditě RhD pozitivní plod.

Pokud by se neprováděla u RhD negativních žen při potenciálně senzibilizujících událostech prevence RhD aloimunizace, došlo by v podmínkách České republiky ročně k RhD aloimunizaci asi u 2000 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 byla v roce 2001 incidence RhD aloimunizace 6,7 na 1000 živě narozených.⁽¹⁾

V České republice nejsou taková data k dispozici, ale předpokládáme-li podobné výsledky, tak se jedná asi o 670 RhD aloimunizovaných těhotných žen ročně. Pokud dvě třetiny z nich budou mít RhD pozitivní plod, tak můžeme předpokládat asi 447 ohrožených plodů ročně.

Postup při provádění prevence RhD aloimunizace u RhD negativních žen

(Evidence Based Medicine a přehled doporučených postupů)

Na začátku těhotenství je u všech žen stanovena krevní skupina AB0 + RhD 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 (RhD negativních i RhD pozitivních). U RhD negativních před provedením antepartální profylaxe RhD aloimunizace a u RhD pozitivních vzhledem k možnosti vzniku i jiných než anti-D protilátek způsobujících závažné hemolytické onemocnění novorozence.

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

V **případě slabého RhD fenotypu „weak D“** (dříve označovaného D⁺), se jedná o kvantitativní zeslabení exprese D antigenu. Všechny D epitopy jsou exprimovány slabě, ale jedinci si nevytvářejí protilátky anti-D při kontaktu s erytrocyty s normální D expresí.

Naproti tomu **parciální RhD fenotypy „partial D, variant D“** jsou RhD pozitivní fenotypy, u kterých některé epitopy RhD antigenu nejsou exprimovány. Při kontaktu s RhD 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 RhD antigenu, bez nutnosti provedení prevence RhD aloimunizace, a kvalitativní varianty RhD antigenu, kdy je prevence indikována. **Nutná 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 spontánní antepartální RhD aloimunizace je 1–2 %, v 90 % případů k ní však dochází až po 28. týdnu těhotenství.^(2, 3) Incidence RhD aloimunizace před 28. týdnem je tedy 0,1–0,2 %. Kontrolním vyšetřením antierytrocytárních protilátek u všech RhD negativních žen ve 28. týdnu těhotenství bychom tudíž mohli diagnostikovat při 100 000 porodech ročně 10–20 případů RhD aloimunizace. V souvislosti se vzniklou aloimunizací matky není ale plod ve stávající graviditě ohrožen závažným stupněm hemolytické nemoci. V těchto případech by však nebylo nutné podat anti-D imunoglobulin.

Před screeninem antierytrocytárních protilátek v séru matky je nutné vždy cíleně pátrat, zda již nebyl ženě v tomto těhotenství podán imunoglobulin anti-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 RhD aloimunizaci matky. Rovněž je-li při kontrolním screeningu prokázána přítomnost protilátek anti-D, je nutno před stanovením diagnózy RhD aloimunizace matky raději znovu ověřit, zda již nebyl ženě v tomto těhotenství IgG anti-D podán.

Poločas podaného IgG anti-D je přibližně 24 dní. U 15–20 % pacientek, kterým je aplikován IgG anti-D ve 28. týdnu, je však možné detekovat nízký titr anti-D (obvykle 2 nebo 4) ještě i v termínu porodu.⁽⁴⁾

RhD negativním ženám, nebyla-li v jejich séru prokázána přítomnost 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.

Tento postup může vést ke snížení incidence antepartální RhD aloimunizace o 80 % (z 1 % na 0,2 %).⁽⁵⁾

V 1. trimestru u žen RhD 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 50 µg IgG anti-D.

Aloimunizaci RhD antigenem lze prokázat již od 6. gestačního týdne.⁽⁶⁾

Riziko RhD aloimunizace při spontánním potratu je 1,5–2 %, při umělém ukončení těhotenství 4–5 %, (4) při odběru choriových klků 14 %.⁽⁷⁾

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 aloimunizace postačující dávka IgG anti-D 50 µg.

Ve 2. a 3. trimestru po spontánním nebo 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, kdy existuje potenciální riziko senzibilizace matky RhD antigeny plodu, se podává RhD negativním ženám do 20. týdne těhotenství 50 µg IgG anti-D, po 20. týdnu těhotenství 100 µg IgG anti-D. Po 20. týdnu těhotenství by měl být současně stanoven objem fetomaternální hemoragie (FMH) k upřesnění dávky.

Riziko RhD aloimunizace při provedení amniocentézy je 2–5 %.⁽⁸⁾ **Při pokračujícím nebo opakujícím se krvácení po 12. týdnu těhotenství se podává 100 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 RhD aloimunizace matky.^(4, 6, 8, 9)**

RhD negativním ženám, po porodu RhD pozitivního dítěte, nebyla-li v jejich séru prokázána přítomnost anti-D protilátek, je nutné aplikovat IgG anti-D v dávce 50–100 µg nitrosvalově + stanovit objem fetomaternální hemoragie (FMH) k upřesnění dávky IgG anti-D potřebné k prevenci RhD aloimunizace matky. Není-li stanoven objem FMH, podává se dávka 200–300 µg. Efektivita paušálního podávání dávky větší než 100 µg nebyla však prokázána. Potřebná dávka IgG anti-D by měla být podána matce co nejdříve po porodu, nejpозději do 72 hodin.

erytrocytů, které pronikly do oběhu matky a jen v indikovaných případech podat potřebnou dávku IgG anti-D i postpartálně (Austrálie).⁽⁶⁾

Objem fetomaternální hemoragie (FMH) by měl být rovněž stanoven u všech RhD negativních žen, nebyla-li v jejich séru prokázána přítomnost anti-D protilátek, v případě potenciálně senzibilizující události (Tab.) po 20. týdnu těhotenství.^(5, 9, 16, 18, 19, 20, 21)

Stanovení RHD genotypu plodu

Na začátku těhotenství je možné u RhD negativních žen stanovit RHD genotyp plodu z volné fetální DNA cirkulující v mateřské periferní krvi. Je-li plod RhD negativní, není nutné RhD negativním ženám ani podávat IgG anti-D ve 28. týdnu těhotenství, ani provádět prevenci RhD aloimmunizace v případě potenciálně senzibilizující události (Tab.).^(22, 23, 24, 25)

Podpořeno grantem MZ ČR IGA NS 10311-3/2009

„Incidence, objem a rizikové stavy fetomaternální hemoragie při porodu“.

Literatura

- MARTIN, JA., HAMILTON, BE., VENTURA, SJ., et al. *Births: final data for 2001*. Natl Vital Stat Rep, 2002, 51, p. 1–102.
- CONTRERAS, M. *The prevention of Rh haemolytic disease of the fetus and newborn – general background*. Br J Obstet Gynaecol, 1998, 105, p. 7–10.
- URBANIÁK, S. The clinical application of anti-D prophylaxis. In HADLEY, A., SOOTHILL, P. *Alloimmune disorders of pregnancy: anaemia, thrombocytopenia and neutropenia in the fetus and newborn*. Cambridge : Cambridge University Press, 2002, p. 97–120.
- ACOG – American College of Obstetricians and Gynecologists. *Prevention of RhD alloimmunization*. ACOG practice bulletin No. 4, Washington, DC, 1999.
- CROWTHER, C., MIDDLETON, P. *Anti-D administration in pregnancy for preventing Rhesus alloimmunisation*. The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2009, 3 (updated November 2008).
- RANZCOG – Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists. *Guidelines for the use of RhD Immunoglobulin (Anti-D) in obstetrics in Australia 2007*.
- BRAMBATI, B., GUERCILENA, S., BONACCHI, I., et al. *Feto-maternal transfusion after chorionic villus sampling: clinical implications*. Hum Reprod, 1986, 1, p. 37–40.
- FUNG, KFK., 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.
- RCOG – Royal College of Obstetrics and Gynaecology. *United Kingdom. Green Top Guidelines 2002. Use of Anti-D immunoglobulin for Rh prophylaxis 2002*. Available from: www.rcog.org.uk/index.asp?PageID=512
- AUGUSTSON, BM., FONG, EA., GREY, DE., et al. *Postpartum anti-D: can we safely reduce the dose?* Med J Aust, 2006, 184, p. 611–613.
- MOISE, KJ. Jr. *Management of rhesus alloimmunization in pregnancy*. Obstet Gynecol, 2002, 100, p. 600–611.
- NESS, PM., BALDWIN, ML., NIEBYL, JR. *Clinical high-risk designation does not predict excess fetal-maternal haemorrhage*. J Obstet Gynecol, 1987, 156, p. 154–158.
- SEBRING, E., POLESKY, H. *Fetomaternal hemorrhage: incidence, risk factors, time of occurrence and clinical effects*. Transfusion, 1990, 30, p. 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, p. 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, p. 855–858.
- CROWTHER, C., MIDDLETON, P. *Anti-D administration in pregnancy for preventing Rhesus alloimmunisation*. The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2009, 3 (updated November 2008).
- BOWMAN, JM.

19. RCOG – Royal College of Obstetrics and Gynaecology. United Kingdom. NICE – National Institute for Clinical Excellence's Technology Appraisal Guidance No 156. Routine antenatal anti-D prophylaxis for women who are rhesus D negative. August 2008 (expected date of next issue – May 2011). from: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA156Guidance.pdf> from: <http://www.nice.org.uk/TA156>
20. MOISE, KJ. Jr. Prevention of Rh (D) alloimmunization. UpToDate Database of Systematic Reviews 2008 (updated April 2008). Available from: www.uptodate.com
21. MOISE, KJ. Jr. Pathogenesis and prenatal diagnosis of Rhesus (Rh) alloimmunization. The UpToDate Database of Systematic Reviews 2008 (updated April 2008). Available from: www.utodate.com
22. KUMAR, S. Universal RHD genotyping in fetuses. BMJ, 2008, 336, p. 783–784.
23. FINNING, K., MARTIN, P., SUMMERS, J., et al. Effect of high throughput RHD typing of fetal DNA in maternal plasma on use of anti-RhD immunoglobulin in RhD negative pregnant woman: prospective feasibility study. BMJ, 2008, 336, p. 816–818.

24. SZCZEPURA, A., BONSEL, G., KRAUTH, CH., et al. Is fetal RHD typing in all RhD negative women cost effective? BMJ, 2008, 336, p. 906.
25. DANIELS, G., FINNING, K., MARTIN, P., MASSEY, E. Noninvasive prenatal diagnosis of fetal blood group phenotypes: current practice and future prospects. Prenat Diagn, 2009, 29, p. 101–107.

Přehled zkratk:

RhD – rhesus D fenotyp (RhD fenotyp)

RHD – rhesus D genotyp (RHD genotyp)

FMH – fetomaternal hemorrhage (fetomaternální hemoragie)

HDFN – haemolytic disease of the fetus and newborn (hemolytické onemocnění plodu a novorozence)

e-mail: marek@lubusky.com