

Ruolo dell'immunoprofilassi anti-D pre-partum: evidenze scientifiche

R. COROSU, R. TILLO

RIASSUNTO: Ruolo dell'immunoprofilassi anti-D pre-partum: evidenze scientifiche.

R. COROSU, R. TILLO

L'immunoprofilassi anti-D è attualmente raccomandata alla prima gravidanza alla madre Rh negativa entro 72 ore dal parto di un neonato Rh positivo: la profilassi prevede la somministrazione per via intramuscolare di una dose di IgG anti-D compresa tra 1.000 UI e 1.650 UI. Divenuta una pratica di routine a partire dagli anni '70, l'immunoprofilassi anti-D ha consentito di ottenere una drastica riduzione della mortalità neonatale per MEN, ma, nonostante ciò, l'alloimmunizzazione rimane ancor oggi la causa più frequente di anemia fetale. Diversi studi clinici randomizzati hanno dimostrato che una profilassi anti-D prenatale di routine, eseguita in aggiunta alla profilassi post-partum, può ridurre ulteriormente il rischio di isoimmunizzazione dall'1.6%-1.8% allo 0.2%. Le attuali Linee Guida NICE Agosto 2008 raccomandano, infatti, in aggiunta alla profilassi post-partum, una profilassi prenatale che prevede la somministrazione di due dosi di Ig anti-D da 500 UI ognuna, alla 28^a e alla 34^a settimana di gestazione rispettivamente, oppure due dosi di Ig anti-D da 1.000 UI-1.650 UI ognuna alla 28^a e alla 34^a settimana, oppure una singola dose da 1.500 UI alla 28^a settimana o tra la 28^a e la 30^a settimana di gestazione.

SUMMARY: The role of pre-partum anti-D immunoprophylaxis: scientific evidences.

R. COROSU, R. TILLO

The anti-D immunoprophylaxis is presently recommended during the first pregnancy of Rh-negative mothers within 72 hours from the birth of the Rh positive newborn: the treatment anticipates its administration by intramuscular injection of one dose of IgG anti-D comprising between 1000 UI and 1650 UI. The anti-D immunoprophylaxis, which became a routine practice since the 70s, has allowed to obtain a drastic reduction of newborn mortality for MEN, but despite that, alloimmunization still remains today as the more frequent cause of fetal anemia. Different random clinical studies have proven that routine pre-natal anti-D prophylaxis carried out in addition to post-partum prophylaxis could reduce further the risk of isoimmunization from 1.6%-1.8% to 0.2%. The actual August 2008 NICE Guidelines has indeed recommended, in addition to post-partum prophylaxis, prenatal prophylaxis which envisages the administration of two doses of 500 UI Ig anti-D each during the 28th and 34th week respectively, of gestation; or two doses, 1000 UI and 1650 UI each, of Ig anti-D, during the 28th and 34th week of gestation; or a single dose of 1500 UI during the 28th week or between the 28th and 30th week of gestation.

KEY WORDS: MEN - Immunoprofilassi anti-D post-partum - Immunoprofilassi anti-D pre-partum - Linee Guida.
MEN - Post-partum anti-D immunoprophylaxis - Pre-partum anti-D immunoprophylaxis - Guide Lines.

La somministrazione di immunoglobuline anti-D entro 72 ore dal parto è la profilassi attualmente raccomandata alla prima gravidanza a tutte le donne Rh negative. Studiata da Stern nel 1960 e divenuta una pratica di routine a partire dagli anni '70, l'immunoprofilassi anti-D ha consentito di ottenere in brevissi-

mo tempo una drastica riduzione dei casi di alloimmunizzazione materna e, conseguentemente, una riduzione della mortalità neonatale per MEN (1, 2). La MEN (malattia emolitica del neonato) è caratterizzata da un quadro clinico di anemia emolitica, provocata dalla distruzione immunomediata delle emazie del feto e/o del neonato. La produzione di anticorpi anti-D di tipo IgG di origine materna in presenza di incompatibilità Rh (madre Rh negativa con feto Rh positivo) al momento del parto o in seguito a procedure di diagnosi prenatale (amniocentesi, villocentesi), o ad eventi traumatici (aborto, gravidanza ectopica, traumi addominali) è responsabile, in caso di una successiva gra-

vidanza, dello sviluppo della MEN, con quadri clinici talora molto gravi, caratterizzati da anemia, idrope, ittero o kernittero, fino alla morte intrauterina del feto o del neonato immediatamente dopo il parto. In epoca antecedente l'introduzione dell'alloimmunizzazione anti-D, la malattia emolitica del neonato causava la morte di 0,46 bambini su 1.000 nati vivi (3). Attualmente una stima dei *Centers of Disease Control and Prevention* indica una frequenza di anemia da alloimmunizzazione di 0,04/0,05 ogni 1.000 nati vivi (4).

Nonostante l'evidente calo dell'incidenza della MEN dal 1969 ai giorni nostri, l'alloimmunizzazione rimane ancora la causa più frequente di anemia fetale. Nelle seguenti tabelle (Tabb. 1, 2) sono riportate l'incidenza della MEN e la mortalità neonatale dagli anni '60 al 2000 in Italia. Attualmente è eseguita la profilassi post-partum, che prevede la somministrazione per via intramuscolare di una dose di IgG anti-D comprese tra 1.000 UI (equivalenti a 200 mcg) e 1.650 UI (equivalenti a 330 mcg) alla madre Rh negativa entro 72 ore dal parto di un neonato Rh positivo: in questo modo, le IgG anti-D "sensibilizzano" le emazie Rh positive che vengono progressivamente eliminate dal circolo, impedendo lo sviluppo della risposta immunologica rivolta contro l'AgD. La dose standard raccomandata è inoltre ripetibile qualora si verifichi un'emorragia materno-fetale massiva: è stato, infatti, dimostrato che una dose di 1.500 UI (=300 mcg) è in grado di sopprimere l'immunizzazione indotta da 15 mL di eritrociti RhD positivi (equivalenti a 30 mL di sangue fetale) (5-7), mentre risulta insufficiente per una perdita ematica di maggiore entità, che può di fatto verificarsi nel corso di un parto vaginale complicato o in corso di TC. In realtà, attualmente non esiste una condotta uniforme per ciò che riguarda la dose da somministrare nella profilassi post-partum, il che è in parte risultato della differente disponibilità dei formati nei diversi Paesi (8): negli USA la dose di riferimento è di 1.500 UI (equivalenti a 300 mcg); in Canada di 1.500-600 UI (= 300-120 mcg); in Gran Bretagna di 500 UI (=100 mcg); in alcuni Paesi europei di 1.000-1.250 UI (=200-250 mcg). In Italia la dose raccomandata nella profilassi post-partum è di 1.500 UI (= 300 mcg) di immunoglobuline anti-D da somministrare entro 72 ore dal parto di un neonato Rh positivo da madre Rh negativa (raccomandazione A), e nelle seguenti situazioni, secondo le attuali linee guida pubblicate nel sito della PNLG (Istituto Superiore della Sanità-Programma Nazionale):

- amniocentesi (raccomandazione B);
- biopsia dei villi coriali; (raccomandazione C);
- aborto spontaneo, gravidanza ectopica, mola idatiforme (raccomandazione B); se prima della 12 settimana è raccomandata la somministrazione di 600-750 UI (120-150 mcg) entro 72 ore dal parto.

TABELLA 1 - INCIDENZA DEI CASI DI MEN DA AB ANTI-D RISPETTO ALLE NASCITE TOTALI DAGLI ANNI '60 AL 2000.

Incidenza dei casi di MEN da Ab anti-D rispetto alle nascite totali	
Anni '60	0.9-1% delle nascite
Anni '80	0.07-0.13% delle nascite
Anni 2000	0.01-0.03% delle nascite (0.05% delle nascite MEN non anti-D)

ISS PNLG

TABELLA 2 - EVOLUZIONE DELLA MORTALITÀ NEI CASI DI MEN DA ANTI-D.

Evoluzione della mortalità nei casi di MEN da anti-D	
Anni '40-'50	1 decesso ogni 250/300 nascite
Anni '60-'70	1 decesso ogni 650/750 nascite
Anni 2000	1 decesso ogni 14/18.000 nascite

ISS PNLG

Una maggiore aderenza alle raccomandazioni, il riconoscimento e il trattamento appropriato degli eventi potenzialmente sensibilizzanti potrebbero ridurre ulteriormente i casi di isoimmunizzazione.

Risultati

Incoraggianti sono stati ottenuti anche in diversi studi clinici controllati randomizzati (9), che hanno dimostrato che una profilassi anti-D prenatale di routine, eseguita in aggiunta alla profilassi post-partum, può ridurre ulteriormente il rischio di isoimmunizzazione da 1,6-1,8% a 0,2% (7, 10, 11). Le attuali Linee Guida N.I.C.E. (12) raccomandano, infatti, in aggiunta alla profilassi post-partum, una profilassi prenatale, che prevede la somministrazione di due dosi di Ig anti-D da 500 UI (equivalenti a 100 mcg) ognuna, alla 28^a e alla 34^a settimana di gestazione rispettivamente, oppure due dosi di Ig anti-D da 1.000 UI-1.650 UI (equivalenti a 200-330 mcg) ognuna alla 28^a e alla 34^a settimana, oppure una singola dose da 1.500 UI alla 28^a settimana o tra la 28^a e la 30^a settimana di gestazione. Benché non sia possibile determinare statisticamente il beneficio che deriva da tale trattamento (12), la profilassi prenatale è raccomandata in particolare modo alle donne Rh negative che desiderano una seconda gravidanza, in quanto risulta essere un trattamento clinicamente efficace a sopprimere l'isoimmunizzazione materna e quindi il rischio di MEN. È da molti anni, in realtà, che è stata posta l'attenzione sul-

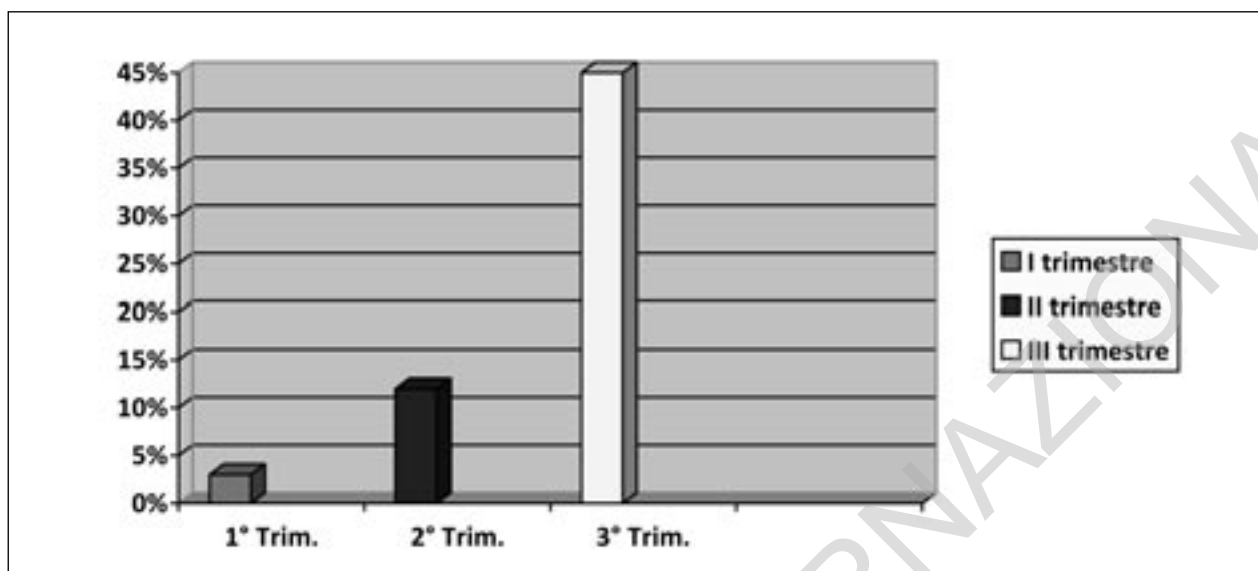


Grafico 1 - Frequenza della EFM in gravidanza.

l'efficacia della profilassi prenatale e sui vantaggi clinici ed economici che da essa possono derivare: l'esigenza di questo tipo di trattamento nasce dalla necessità di sopprimere "l'alloimmunizzazione residua" che, patogenicamente connessa ad eventi, quali aborti misconosciuti, distacco parziale di placenta, microemorragie materno-fetali, rappresenta ancor oggi un dato discriminante (11).

Le ragioni di tale fenomeno vanno ricercate in particolar modo sia nella possibilità di una alloimmunizzazione "silente", così definita in quanto non accompagnata dalla presenza nel circolo materno di anticorpi anti-D, sia nella possibilità che nel corso della gravidanza si verifichino microemorragie spontanee occulte (Emorragia fetomaterna = EFM). Quest'ultime costituiscono probabilmente la maggior parte degli "eventi di sensibilizzazione" (6): si stima che (13, 14), il 3% delle gravide abbia episodi di EFM nel I trimestre, il 12% nel II, e il 45% nel III trimestre di gravidanza (Grafico 1).

Inoltre, è stato calcolato un rischio di episodi di alloimmunizzazione *intrapartum* uguale o inferiore all'1% con EFM che non superano i 5 mL nel I trimestre, mentre il rischio di EFM aumenta notevolmente a partire dalla 28^a settimana di gestazione, in concomitanza ad un aumento del volume placentare e allo sviluppo fetale, con EFM che possono superare facilmente i 5 mL (15) (Grafico 2).

D'altronde, con gli attuali metodi a disposizione (Kleihauer-Betke, citometria a flusso, test delle rosette degli eritrociti) è difficile dimostrare EFM spontanee tra la 8^a e la 32^a settimana di gestazione, mentre è possibile dimostrare EFM avvenute tra la 28^a e la

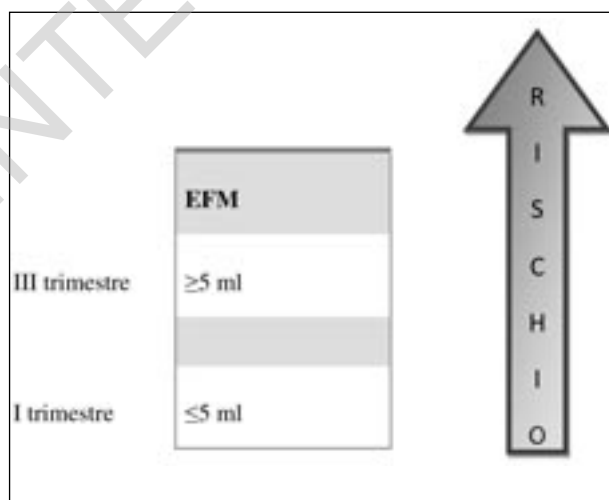


Grafico 2 - Rischio di alloimmunizzazione durante la gravidanza.

34^a settimana (16, 17). È quest'ultimo, pertanto, il periodo ritenuto ideale per iniziare una profilassi anti-D, in quanto maggiore è il rischio di isoimmunizzazione materna. Approssimativamente, si stima che l'1% delle donne Rh negative sviluppano anticorpi anti-D durante la prima gravidanza (13) a causa di EFM silenti, specialmente nel III trimestre. Studi condotti in Canada (18), nel UK (15) ed in Francia (19) hanno dimostrato che la profilassi prenatale realizzata come pratica di routine può ridurre, mediante la somministrazione di due dosi di Ig anti-D di 500 UI ognuna (equivalenti a 100 mcg) alla 28^a e 34^a settimana rispettivamente, l'isoimmunizzazione allo 0,2% (20), senza effetti avversi sul feto (2). Per que-

TABELLA 3 - LINEE GUIDA INTERNAZIONALI DELLA PROFILASSI ANTI-D PRENATALE.

	SOGC Society of Obstetricians and Gynecologists of CANADA	Istituto superiore di Sanità- Programma Nazionale (PNLG) ITALIA	N.I.C.E. INGHILTERRA	U.S. Preventive Service task Force STATI UNITI
Donne Rh negative 28-34 settimana	500 UI x 2 Op 1500 UI alla 28 ^a settimana	1500 UI	500 UI x 2 Op 1000-1500 UI x 2	1500 UI alla 28 ^a settimana
Portatrici Ag D ^o ("weak D")	No raccomandata	1500 UI	No raccomandata	1500 UI

ste ragioni, dal 1989 la profilassi prenatale anti-D è raccomandata dalla *U.S. Preventive Services Task Force* (9), dalla *Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada* (21) e dalla *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) (22), previo test di screening alla 24^a e alla 28^a settimana di gestazione. I test per stimare le EFM occulte sono, infatti, raccomandati in alcuni paesi, UK, USA, Canada, Francia, Irlanda (23). Si riportano nella Tabella 3 le Linee Guida Internazionali della profilassi anti-D prenatale. Da un punto di vista economico, sono stati considerati due modelli di somministrazione della profilassi anti-D prenatale (24): il primo modello prevedeva l'offerta della profilassi a tutte le donne Rh negative, il secondo solo alle primegravide. Entrambi i modelli sono stati confrontati con il trattamento convenzionale post- partum e misurati come costo per anno di vita guadagnato e costo per anno di vita salvato, ponderato per qualità di vita (QALY). L'analisi ha deposto per un rapporto costo-efficacia favorevole alla profilassi anti- D prenatale di routine in tutte le donne gravide Rh negative. La scelta, inoltre, di eseguire l'immunoprofilassi anti-D a tutte le donne Rh negative è supportata anche dalla massima sicurezza virale, garantita dalle diverse procedure alle quali attualmente vengono sottoposti tutti i prodotti plasmaderivati (25): viene riconosciuto ad un gruppo di ricercatori statunitensi il merito di aver esteso il fra-

zionamento di Cohn, quale processo originariamente finalizzato all'estrazione di albumina, alla purificazione selettiva di numerose proteine, che attualmente rappresentano una terapia sostitutiva indispensabile per il trattamento di diverse patologie. L'applicazione del frazionamento di Cohn ha consentito di ottenere e frazionare anche plasma iperimmune, reso in questo modo idoneo per essere impiegato nella pratica clinica. Tale processo, quindi, insieme ad una attenta attività di farmacovigilanza, ad una politica volta a minimizzare il rischio di trasmissione virale, attraverso una serie di controlli previsti dalle Autorità sanitarie nazionali ed internazionali, nonché grazie all'introduzione della ricerca dell'acido nucleico della HCV, HBV, e della HIV, con tecniche di amplificazione genica (*Nucleic Amplification Technology*, NAT) prevista per legge in Europa dal 1999 (26) e di procedure di virus inattivazione nel processo produttivo, garantisce una massima sicurezza del plasma impiegato nelle diverse pratiche cliniche, compresa l'immunoprofilassi anti-D (27). In questa prospettiva un ulteriore miglioramento è rappresentato dall'estensione della NAT alla ricerca del Parvovirus B19 e alla introduzione in alcune specialità della Pasteurizzazione, che rispetto al metodo tradizionale Solvente/Detergente efficace solo su virus con involucro lipidico, estende la propria azione virucida anche ai virus privi di involucro lipidico (10, 28).

TABELLA 4 - PROSPETTO DELLE IMMUNOGLOBULINE UMANE ANTI-D PRESENTI IN ITALIA.

Produttore	Nome commerciale	Inattivazione virale	Formato UI (µg)	Presentazione	Temperatura di conservazione	Validità mesi	Volume ricostituzione (ml)
Kedrion	ImmunoRHO	S/D	1500 (300)	Liofila	< 25°C	36	2
		S/D	1000 (200)	Liofila	< 25°C	36	2
Baxter	Partobulin	Non definita	1250 (250)	liquida	2-8°C	18	1
CSL Behring	Rhophylac	S/D	1500 (300)	liquida	2-8°C	36	2
Grifols	Igamad	Pastorizzazione	1500 (300)	liquida	2-8°C	24	2

Conclusioni

Dall'analisi dei dati riportati, appare chiaro, quindi, che la profilassi post-partum è attualmente la pratica clinica indispensabile per sopprimere il rischio di alloimmunizzazione nella donne Rh negative; in aggiunta è consigliabile, tuttavia, in riferimento a quan-

to dettato dalle attuali linee guida della N.I.C.E 2008 (12), e in base alla dose standard post-partum, una profilassi prenatale a tutte le donne Rh negative non sensibilizzate all'antigene D, come trattamento clinicamente efficace nei confronti di eventuali "sensibilizzazioni silenti" da EFM occulte, nonché rassicurante per la donna stessa.

Bibliografia

- GRAVENHORST JB. *Rhesus isoimmunisation*. In: Chalmers I, Enkin MW, Keirse MJNC editors. *Effective care in pregnancy and childbirth*. Oxford: Oxford University Press, 1989; 565-77.
- CROWTHER C, MIDDLETON P. *Anti-D administration after childbirth for preventing Rhesus alloimmunisation*. Cochrane Database of Systematic Reviews 1997, Issue 2. Art. No.: CD000021. DOI: 10.1002/14651858.CD000021.
- MOISE KJ Jr. *Management of rhesus alloimmunization in pregnancy*. *Obstet Gynecol* 2002;100:600-11. Erratum in: *Obstet Gynecol* 2002;100:833.
- MARTIN JA et al. *Births: final data or 2002*. *Natal Vital Stat Rep* 2002; 51:1-102.
- BOWMAN JM, POLLOCK JM, PENSTON E. *Fetomaternal transplacental haemorrhage during pregnancy and after delivery*. *Vox Sang* 1986;51:117-121.
- CHILCOTT J, LLOYD JONES M, WIGHT J, FORMAN K, WRAY J, BEVERLEY C. *A review of the clinical effectiveness and cost effectiveness of routine anti-D prophylaxis for pregnant women who are RhD negative*. London: National Institute of Clinical Excellence, 2002.
- BOWMAN JM, POLLOCK JM. *Failures of intravenous Rh immunoglobulin prophylaxis: an analysis of the reasons for such failures*. *Transfusion Med Rev* 1987; 1: 101-112.
- URBANIAK S J. *The scientific basis of antenatal prophylaxis*. *Br.J.Obstet.Gynaecol.* 105 Suppl 18:11-18, 1998.
- U.S. Preventive Services Task Force. *Recommendation Statement. Screening for Rh(D) Incompatibility*. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2004.
- LÉE D, CONTRERAS M, ROBSON SC, RODECK CH, WHITTLE MJ. *Recommendations for the use of anti-D immunoglobulin for Rh prophylaxis*. *British Blood Transfusion Society and the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*. *Transfus Med* 9 (1):93-97, 1999.
- TROLLE B. *Prenatal Rh-immune globulin prophylaxis with 300 mcg immune globulin anti-D in the 28 week of pregnancy*. *Act Obst Gynecol Scand* 1989; 68: 45-47.
- Guidance on the use of routine antenatal anti-D prophylaxis for RhD-negative women. NICE Technology Appraisal Guidance N° 41; 2002. 2008.
- MOLLISON PL, ENGELFRIET CP, CONTREAS M. *Blood transfusion in clinical medicine*. Blackwell scientific Publications, Oxford, 1993.
- NESS M, BALDWIN ML, NIEY JR. *Clinical highrisk designation does not predict excess fetal-maternal haemorrhage*. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1987; 157:154-158.
- TOVEY L, TOWNLEY A, STAPHENSON BJ, TAVERNER J. *The Yorkshire antenatal anti-D immunoglobulin trial in primigravidae*. *Lancet* 1983; 2: 244-246.
- National Blood Authority. *Guidelines on the prophylactic use of RhD immunoglobulin in obstetrics*. Canberra, ACT: NHMRC, 2003.
- Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynecologists. *Guidelines for the use of RhD immunoglobulin (anti-D) in obstetrics in Australia*. www.ranzcog.edu.au/publications/statements/C-obs6.pdf (accessed 7 February 2005).
- BOWMAN J M. *RhD hemolytic disease of the newborn*. *N.Engl.J.Med.* 339 (24):1775-1777, 1998.
- 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. (Paris)* 16 (1):101-111, 1987.
- LEE D. RAWLINSON VI. *Multicentre trial of antepartum low-dose anti-D immunoglobulin*. *Transfus.Med.* 5 (1):15-19, 1995.
- FUNG KEE FK, EASON E, CRANE J, ARMSON A, DE LA RS, FARINE D et al. *Prevention of Rh alloimmunization*. *J Obstet Gynaecol Canad.* 2003; 25(9):765-773.
- ACOG Practice Bulletin Number 4: Prevention of RhD alloimmunization. *Int J Gynaecol Obstet.* 1999 Jul;66(1):63-70
- Commission of the European Communities, Brussels. Committee for Proprietary Medicine Products. Notes for guidance: core summary of product characteristics for human anti-D Immunoglobulin. IM1994.
- CHILCOTT J et al. *The economics of routine antenatal anti-D prophylaxis for pregnant women who are rhesus negative*. *BJOG* 2004; 111:903-7.
- COHN JE, SRONG LE, HUGLES WL, MULFORD DJ, ASHWORTH JN, MELIN M et al. *Preparation and properties of serum and plasma proteins. IV.A System for the separation into fractions of the protein and lipoprotein components of biological tissues and fluids*. 1946;459-475 JAM Cham Soc.
- Committee for proprietary medicinal products (CPMP). The introduction of Nucleic Amplification technology (NAT) for the detection of hepatitis C virus RNA in plasma pools. CPMP/BWP/07.
- CONTRERAS M. *The prevention of Rh haemolytic disease of the fetus and newborn-general background*. *British Journal of Obstetrics and Gynecology* 1998;105: 7-10.
- NOWAK T, NIEDRIG M, BERNHARDT D, HILFENHAUS J. *Inactivation of HIV, HBV, HCV related viruses and other viruses in human plasma derivatives by pasteurisation*. *Dev Biol Stand.* 1993; 81:169-176.

**Société Européenne de Gynécologie
European Society of Gynecology**

SEG 2009

**Président du Congrès/President of the Congress
Prof. Andrea R. Genazzani**

**Secrétariat Scientifique/Scientific Secretariat
Dept. of Reproductive Medicine and
Child Development
Division of Gynecology and Obstetrics "P. Fioretti"
University of Pisa
Phone +39 050 503985 - Fax +39 050 220 7028
E-mail argenazzani@tiscali.it**

**Secrétariat d'organisation/ Organizing Secretariat
Biomedical Technologies srl
Phone: +39 050 501934 - Fax: +39 050 501239
E-mail: biomedical@tin.it
Web Site: www.biomedicaltechnologies.com**

10-13

**septembre/september
2009**

European
Society
of
Gynecology



Société
Européenne
de
Gynécologie

**8ème Congrès/
8th Congress**

ROMA

www.seg2009.com