

Opinione degli esperti n. 68

Commissione di garanzia della qualità

Presidente Prof. Dr. med. Daniel Surbek

Raccomandazioni per la somministrazione di immunoglobuline anti-D in gravidanza (= profilassi anti-D)

Autori: M. Hodel, S. Lejon Crottet, L. Raio, R. Zimmermann, O. Lapaire, G. Canellini, C. Henny, C. Niederhauser, S. Waldvogel, S. Fontana

Approvato dall'Accademia di medicina feto-materna (AFMM)

Riassunto

La presente opinione degli esperti sostituisce le raccomandazioni dell'AFMM «Profilassi anti-RhD» del 2006. (1). I geni fetali *RH* possono essere rilevati per la presenza di DNA fetale libero circolante (cffDNA, cell free fetal DNA) nel plasma materno. Il rilevamento dei geni *RH* fetali è influenzato dall'età gestazionale. Dopo la 18^a settimana di gravidanza, è possibile effettuare la genotipizzazione *RHD* fetale non invasiva mediante PCR ad alta sensibilità e specificità. Una metanalisi del 2019 ha evidenziato un tasso di falsi negativi dello 0,34% e un tasso di falsi positivi del 3,86%. (2). Va tenuto presente che in questa metanalisi sono stati inclusi studi che avevano determinato il fattore RH fetale mediante NIPT già a partire dalla 12^a settimana di gravidanza. In proposito va sottolineato chiaramente che a partire dalla 18^a settimana di gravidanza si raggiunge una sensibilità del 99,82%. (3). Pertanto, in tutte le gestanti RhD-negative si raccomanda l'analisi genetico-molecolare del genotipo *RHD* fetale nel sangue materno **tra la 18^a e la 24^a sdg**. In caso di genotipo *RHD* fetale positivo si è dimostrata efficace la somministrazione di una profilassi anti-D con 300 µg di Rhophylac nella 28^a sdg. In caso di genotipo *RHD* fetale negativo non si somministra di routine anti-D nella 28^a sdg e nemmeno dopo il parto. La somministrazione di routine di anti-D non è più necessaria neanche in caso di complicanze gravidiche o situazioni di rischio (ad es. sanguinamento vaginale, versione cefalica esterna ecc.). Al fine di confermare il gruppo sanguigno fetale (determinazione di *RHD* in gravidanza), può essere effettuata una determinazione del gruppo sanguigno RhD nel neonato dopo il parto.

Livello di evidenza

Ila

Abbreviazioni

Rhesus	Rh	
RhD (sierologico)	RhD	
<i>RHD</i> (biomolecolare)	<i>RHD</i>	
free fetal DNA (DNA fetale libero)		ff DNA
Test indiretto della antiglobulina umana (test di Coombs indiretto)		TIA
Test diretto della antiglobulina umana (test di Coombs diretto)		TDA
Complicanza gravidica		CoGr
Settimana di gravidanza		sdg
Anticorpi	Ac	
Immunoglobuline	Ig	
Gravidanza extrauterina	GEU	
Endovenoso	e.v.	
Intramuscolare	i.m.	
Type and Screen (determinazione del gruppo sanguigno e screening anticorpale)		T&S

1. Introduzione

Grazie alla tecnica per la determinazione del gruppo sanguigno fetale nel sangue materno è oggi possibile impiegare la profilassi anti-D in modo mirato in quelle gestanti che sono realmente a rischio di alloimmunizzazione (costellazione madre RhD neg., feto RhD pos.). Mediante determinazione sistematica dello stato *RHD* fetale nelle gestanti RhD negative si può evitare circa il 40% di tutti i trattamenti profilattici anti-D durante la gravidanza in Svizzera. Si tratta di un dato importante, dal momento che per la profilassi anti-D si usa un prodotto ematico, che non consente di escludere del tutto eventuali infezioni nella madre. Inoltre, la Svizzera dipende al 100% dall'estero per la profilassi anti-D, il che può comportare difficoltà di approvvigionamento in caso di carenza.

Queste raccomandazioni riassumono gli sviluppi e le tecniche attuali e implementano un regime che consente di continuare a usare la comprovata profilassi anti-D, integrandola mediante affiancamento della nuovissima tecnica della determinazione dello stato RHD fetale.

2. Accertamenti diagnostici

2.1. Controllo di gravidanza tra l'8^a e la 12^a settimana

- Determinazione del gruppo sanguigno ABO
- Determinazione dell'antigene RhD, comprese le sue varianti (RhD parziale e RhD debole)
- Screening Ac per la ricerca di alloanticorpi eritrocitari irregolari (TIA)

Ila

NOTA: le pazienti con RhD debole di tipo 1 (RHD*01W.1), di tipo 2 (RHD*01W.2) o di tipo 3 (RHD*01W.3) (circa l'80% delle pazienti con fenotipo RhD debole) sono considerate RhD positive e non richiedono la profilassi anti-D (4, 5). Tutte le altre varianti di RhD (parziale e altri tipi deboli) sono considerate RhD negative e richiedono la profilassi anti-D (5). Se i risultati della determinazione di RhD non sono chiari, si può contattare il laboratorio in qualsiasi momento.

Ila

2.2. Controllo di gravidanza tra la 18^a e la 24^a settimana

Nelle gestanti RhD negative si raccomanda di effettuare l'analisi genetico-molecolare del genotipo *RHD* fetale nel sangue materno. Dopo la 18^a sdg, questo metodo diagnostico è sufficientemente affidabile da usarlo come fattore discriminante per l'impiego o meno della profilassi anti-D.

Ila

2.2.1. Interpretazione dei risultati della determinazione dello stato *RHD* fetale

- *RHD* fetale positivo: profilassi anti-D come indicato nelle raccomandazioni
- *RHD* fetale negativo: nessuna necessità di somministrare anti-D di routine nella 28^a sdg e dopo il parto, nessuna somministrazione di anti-D in caso di complicanze gravidiche o situazioni di rischio conosciute (ad es. sanguinamenti vaginali). In caso di determinazione dello stato *RHD* fetale in gravidanza deve essere effettuata una determinazione del gruppo sanguigno RhD post-partum nel neonato.

Ila

NOTA: il laboratorio che esegue le analisi deve soddisfare gli standard di qualità definiti nelle raccomandazioni di ASMT e T-CH (vedere capitolo 11) (5). Il laboratorio deve partecipare a uno specifico controllo di qualità esterno. Il certificato di analisi deve riportare se è indicata o meno la profilassi anti-D.

IV

2.3. Controllo di gravidanza alla 28^a settimana

Un nuovo screening anticorpale viene eseguito solo prima della somministrazione di anti-D nelle donne RhD negative. Nelle donne RhD positive e in quelle RhD negative con feto *RHD* negativo non viene eseguito alcuno screening anticorpale.

Ila

NOTA: per motivi pratici, è consentito iniettare la profilassi anti-D senza attendere il risultato dello screening anticorpale. Si ricorda che se le procedure sono contestuali, il prelievo di sangue deve essere eseguito prima della somministrazione di anti-D.

IV

L'esecuzione di un ulteriore screening anticorpale non è più necessaria fino al parto, a condizione che abbia dato in precedenza un risultato negativo o che all'inizio della gestazione abbia rilevato anticorpi non rilevanti per la gravidanza e che fino al parto non sia stata somministrata alcuna trasfusione alla gestante.

3. Indicazioni per la profilassi anti-D

3.1. Prima del parto

La profilassi anti-D è raccomandata nelle gestanti RhD negative.

Ila

NOTA: se nello screening anticorpale vengono rilevati anticorpi anti-D nella madre senza precedente profilassi anti-D, in assenza di evidenze cliniche di trasfusione feto-materna si deve presumere un'immunizzazione attiva. Non esiste un test immunoematologico che consenta di distinguere tra immunizzazione attiva e passiva della madre.

3.1.1. Eccezioni per la profilassi anti-D

- Il feto è *RHD* negativo (vedere punto 2.2)
- Il padre biologico è RhD negativo e il medico si fida dell'anamnesi
- Presenza di un'immunizzazione anti-D

3.2. Complicanze gravidiche

La somministrazione di anti-D è indicata in presenza delle seguenti CoGr:

- Aborti spontanei senza raschiamento
- Interventi quali
 - Interruzione di gravidanza (farmacologica o chirurgica)
 - Aborti (farmacologici o chirurgici)
 - Mola idatiforme
 - Villocentesi
 - Amniocentesi
 - Cordocentesi
 - Punture fetali
- GEU
- Sanguinamenti vaginali (aborto imminente, distacco prematuro della placenta, placenta previa)
- Versione cefalica esterna
- Trauma addominale

III

La somministrazione di anti-D deve essere ripetuta ogni 12 settimane fino al parto. In caso di un evento intercorrente, la somministrazione di anti-D è probabilmente indicata, a discrezione del medico, anche a intervalli più brevi, ma non sono disponibili dati oggettivi a supporto di un tale modo di procedere.

La determinazione dello stato *RHD* fetale nelle complicanze gravidiche in situazioni d'urgenza non è efficace. Tuttavia, al fine di evitare la successiva somministrazione di anti-D dopo 12 settimane, è consigliabile una determinazione dello stato *RHD* fetale nel sangue materno in questo intervallo di tempo.

3.3. Dopo il parto

La profilassi anti-D post-partum è indicata in qualsiasi madre RhD negativa con un bambino RhD positivo (anche in caso di legatura delle tube).

La profilassi anti-D deve essere somministrata entro 72 ore dopo il parto. In caso di omissione deve comunque essere somministrata entro 14 giorni dopo il parto.

III

3.4. Dopo la somministrazione di emoderivati

Dopo la somministrazione di concentrati piastrinici da donatori RhD positivi si deve somministrare la profilassi anti-D, poiché esiste un rischio di sensibilizzazione (6). A questo scopo risulta sufficiente una singola dose di anti-D per via endovenosa.

Dopo errori trasfusionali con sangue RhD positivo in donne RhD negative in età fertile devono essere somministrate per infusione immunoglobuline anti-D a dosaggio appropriato (vedere paragrafo «Posologia»).

IIa

4. Esecuzione della profilassi anti-D

La profilassi anti-D prima del parto viene somministrata tra la 28^a e la 30^a sdg. È possibile una somministrazione successiva. La somministrazione di anti-D prima della 28^a sdg è indicata solo in caso di CoGr (vedere punto 3.2).

Dopo una possibile trasfusione feto-materna o dopo il parto, la profilassi anti-D dovrebbe idealmente essere somministrata entro 72 ore. In caso di omissione deve comunque essere somministrata entro 14 giorni dopo il parto.

Al fine di controllare che la somministrazione di anti-D sia sufficiente, da 24 ore a 48 ore dopo la somministrazione di anti-D deve essere eseguito un TIA, che deve risultare positivo. In caso di TIA

negativo, deve essere attivamente ricercata o esclusa una trasfusione feto-materna massiccia. Il test di Kleihauer consente di ottenere una prima stima (frazione ‰ di Ec fetale nel test di Kleihauer $\times 5 =$ ml di sangue trasfuso). Per determinare con precisione la quantità trasfusa può essere eseguita un'analisi di citometria a flusso (ad es. con il Fetal Blood Count Kit®).

La dose totale necessaria di anti-D (10 µg per ml di sangue RhD positivo) che deve ancora essere iniettata dipende dalla quantità di sangue fetale calcolata.

NOTA: se i controlli successivi si basano sulla determinazione dell'HbF, va tenuto presente che un'emoglobinopatia (ad es. talassemia) può essere associata a livelli persistentemente elevati di HbF nella madre.

5. Posologia

Dosi standard per IgG anti-D: 300 µg e.v. (anche i.m.).

Per neutralizzare 15 ml di eritrociti fetali (equivalenti a circa 30 ml di sangue fetale intero) sono sufficienti 300 µg di anti-D (7).

Dopo trasfusioni di concentrati eritrocitari (CE) incompatibili (anche > 150 ml), è sufficiente una dose totale di 3000 µg di anti-D (7).

6. Avvertenze importanti

La gestante deve essere informata oralmente sulla profilassi anti-D e la somministrazione deve essere documentata per iscritto.

Se viene richiesto un TIA, è necessario comunicare al laboratorio la settimana di gravidanza in corso e la data dell'ultima somministrazione di anti-D.

A seconda del lotto, il preparato anti-D può contenere anticorpi concomitanti quali gli anti-C. Questa contaminazione non è clinicamente rilevante.

Raccomandazione

Le gestanti RhD negative devono essere informate della possibilità di un'analisi genotipica non invasiva del genotipo *RHD* fetale e quindi dell'eventuale rinuncia alla somministrazione di anti-D.

Nelle gestanti RhD-negative, l'analisi genotipica del genotipo *RHD* fetale nel sangue materno viene eseguita tra la 18^a e la 24^a sdg.

In caso di genotipo *RHD* fetale positivo si è dimostrata efficace una profilassi anti-D con somministrazione di 300 µg di Rhophylac nella 28^a sdg.

In caso di genotipo *RHD* fetale negativo non si somministra anti-D di routine nella 28^a sdg e nemmeno dopo il parto. La somministrazione di routine di immunoglobuline anti-D non è più necessaria neanche in caso di complicanze gravidiche o situazioni di rischio (ad es. sanguinamento vaginale, versione cefalica esterna ecc.).

Al fine di confermare il gruppo sanguigno fetale (determinazione di *RHD* in gravidanza), può essere effettuata una determinazione del gruppo sanguigno RhD nel neonato dopo il parto.

7. Bibliografia

1. Zimmermann R: Anti-D-Rhesusprophylaxe. Schweiz Med Forum 2006; 6:749–751
2. Yang H. et al: High-throughput, non-invasive prenatal testing for fetal rhesus D status in RhD-negative woman: a systematic review and meta-analysis. BMC Medicine 2019;17:37
3. Chitty LS et al: Diagnostic accuracy of routine antenatal determination of fetal RHD status across gestation: population based cohort study. BMJ 2014 349:g5243.
4. Flegel WA. How I Manage Donors and Patients with Weak D phenotype. Current Opinion in Hematology 2006, 13;476-483

B

B

5. Transfusionsmedizinische Laboruntersuchungen an Patientenproben. Empfehlungen der SVTM und der B-CH SRK. Versione 8, 2019
6. Reckhaus J, Jutzi M, Fontana S, et al.: Platelet Transfusion Induces Alloimmunization to D and Non-D Rhesus Antigens. *Transfusion Medicine and Hemotherapy* 2018; 45:167-172
7. Rhophylac® 300. Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®. CSL Behring AG. Ultimo aggiornamento: 25 agosto 2016

Bibliografia approfondita:

1. Flegel WA: Molecular genetics of RH and its clinical application. *Transfus Clin Biol* 2006; 13: 4-12.
2. Maddocks DG, Alberry MS, Attilakos G, et al.: The SAFE project: towards non-invasive prenatal diagnosis. *Biochemical Society transactions* 2009; 37: 460-5.
3. Rouillac-Le Sciellour C, Serazin V, Brossard Y, et al.: Noninvasive fetal RHD genotyping from maternal plasma. Use of a new developed Free DNA Fetal Kit RhD. *Transfus Clin Biol* 2007; 14: 572-7.
4. Pham BN, Roussel M, Peyrard T, et al.: Anti-D investigations in individuals expressing weak D Type 1 or weak D Type 2: allo- or autoantibodies? *Transfusion* 2011; 51: 2679-85.
5. Porra V, Bernaud J, Gueret P, et al.: Identification and quantification of fetal red blood cells in maternal blood by a dual-color flow cytometric method: evaluation of the Fetal Cell Count kit. *Transfusion* 2007; 47: 1281-9.
6. Pollack W, Ascari WQ, Kochesky RJ, et al.: Studies on Rh prophylaxis. 1. Relationship between doses of anti-Rh and size of antigenic stimulus. *Transfusion* 1971; 11: 333-9.
7. Stucki M, Schnorf J, Hustinx H, et al.: Anti-D immunoglobulin in Rh(D) negative volunteers: clearance of Rh(D) positive red cells and kinetics of serum anti-D levels. *Transfus Clin Biol*. 1998 Jun;5(3):180-8.
8. Serious Hazards of Transfusion (SHOT). Annual report 2017. <https://www.shotuk.org/wp-content/uploads/myimages/SHOT-Report-2017-WEB-Final-v4-25-9-18.pdf>

Data: 9 gennaio 2020

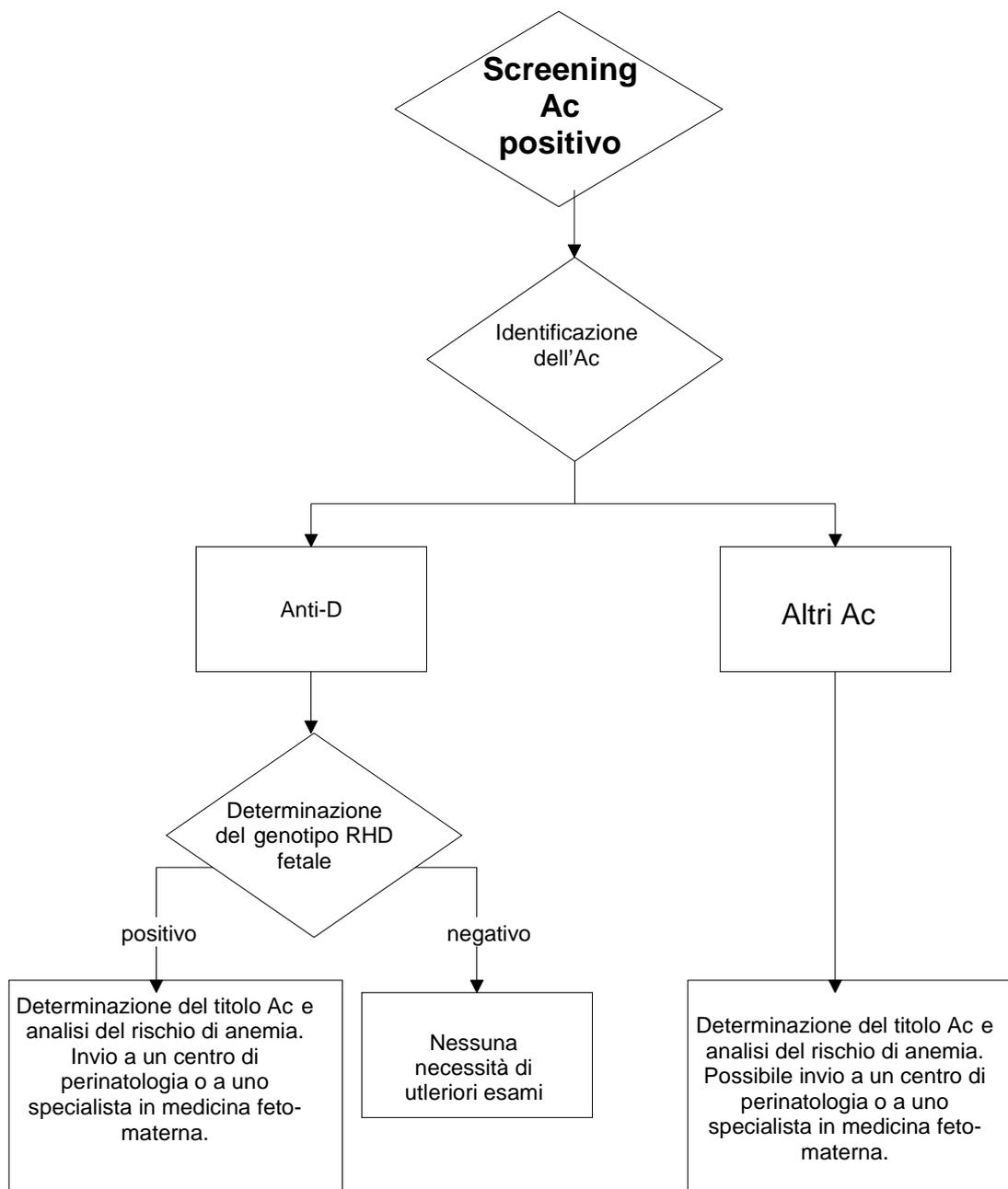
Livello di evidenza	Grado di raccomandazione
Ia Evidenza ottenuta da meta-analisi di studi controllati e randomizzati.	A In letteratura, che deve essere globalmente di buona qualità e coerente, esiste almeno uno studio controllato e randomizzato che abbia condotto alla raccomandazione in questione (livello di evidenza Ia, Ib).
Ib Evidenza ottenuta da almeno uno studio controllato e randomizzato.	B Sull'argomento della raccomandazione sono disponibili studi clinici ben controllati, ma non randomizzati (livello di evidenza IIa, IIb, III).
IIa Evidenza ottenuta da almeno uno studio controllato, ben disegnato, ma senza randomizzazione.	C Esistono evidenze basate su rapporti o pareri di gruppi di esperti e/o sull'esperienza clinica di specialisti rinomati. Non sono disponibili studi clinici di alta qualità direttamente applicabili (livello di evidenza IV).
IIb Evidenza ottenuta da almeno un altro tipo di studio quasi sperimentale ben disegnato.	<input checked="" type="checkbox"/> Buona pratica La buona pratica raccomandata sulla base dell'esperienza clinica del gruppo di esperti che ha redatto l'opinione degli esperti / la linea guida.
III Evidenza ottenuta da studi descrittivi non sperimentali ben disegnati, come studi comparativi, di correlazione o di casi.	
IV Evidenza ottenuta da rapporti o opinioni di esperti e/o da esperienza clinica di specialisti rinomati.	

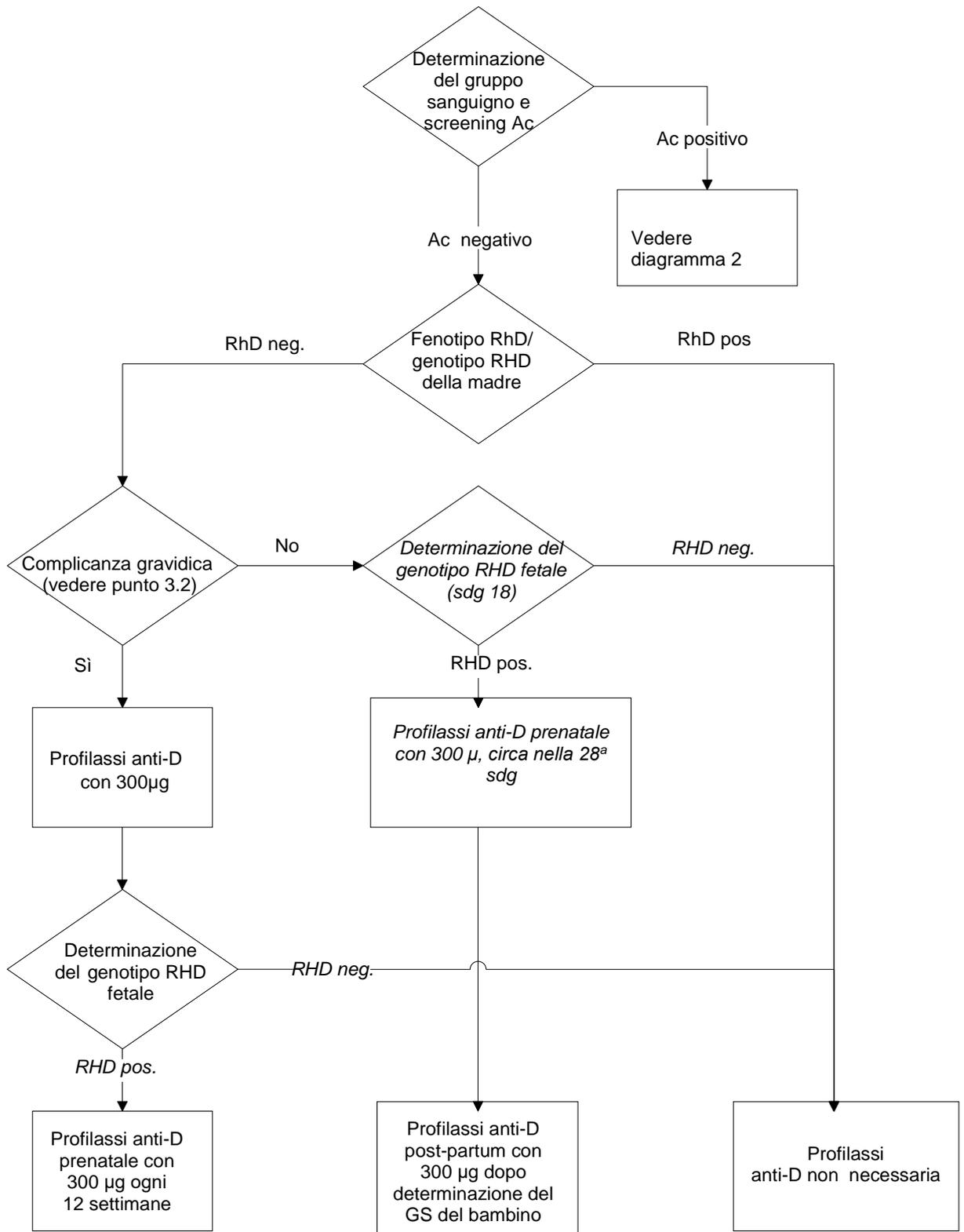
Tradotto dall'inglese (fonte: RCOG Guidelines n. 44, 2006)

Dichiarazione di conflitti di interessi

- M. Hodel: nessuno
S. Lejon Crottet: sì, fornitore di test
L. Raio: nessuno
R. Zimmermann: nessuno
O. Lapaire: nessuno
C. Canellini: sì, fornitore di test
C. Henny: sì, fornitore di test
C. Niederhauser: sì, fornitore di test

S. Waldvogel: nessuno
S. Fontana: sì, fornitore di test





La Commissione di garanzia della qualità di ginecologia svizzera SSGO elabora linee guida e opinioni degli esperti con la più grande cura; tuttavia, la Commissione di garanzia della qualità di ginecologia svizzera SSGO non può assumere la responsabilità dell'esattezza e dell'eshaustività del contenuto. Le informazioni dei produttori devono essere rispettate in tutti i casi, in particolare le indicazioni relative alla posologia. Dal punto di vista della Commissione, le linee guida e le opinioni degli esperti corrispondono allo stato attuale delle conoscenze scientifiche nel momento della loro stesura. Gli utilizzatori devono tenere conto delle modifiche sopravvenute nel frattempo.

