

PROTocol

CONDUITA ÎN SARCINA CU INCOMPATIBILITATE ÎN SISTEM RH

Evaluare și diagnostic

1. Se indică determinarea grupului sanguin și a Rh-ului la toate gravidele, în cursul primei vizite prenatale.
2. Se evaluează posibilitatea existenței sindromului de izoimunizare Rh la gravida sau parturientă Rh negativă cu partener conceptual Rh pozitiv.
3. La gravida Rh negativă, se indică:
 - determinarea Rh-ului partenerului conceptual;
 - dozarea anticorpilor anti D la gravidă.
4. Dacă Rh-ul partenerului conceptual este negativ și paternitatea e sigură, nu se mai indică determinări ulterioare ale anticorpilor anti D la gravidă.

a) Conduita în sarcina cu incompatibilitate și fără izoimunizare în sistem Rh:

1. Dacă Rh-ul partenerului conceptual este pozitiv, și anticorpii anti-D la gravidă sunt absenți, determinările ulterioare de anticorpi anti D se indică:
 - la 20 săptămâni de amenoree;
 - la 28 săptămâni de amenoree;
 - la 36 săptămâni de amenoree.
2. Pentru monitorizarea fetală medicul poate indica la ≥ 32 săptămâni de amenoree:
 - Test de nonstress;
 - Profil biofizic;
 - Măsurarea velocității sistolice maxime pe artera cerebrală medie prin ecografie Doppler.
3. În cazul apariției anticorpilor anti Rh (la o pacientă cu sarcin inițial cu incompatibilitate și fără izoimunizare în sistem Rh), medicul trebuie să aplice conduita din sarcina cu incompatibilitate și izoimunizare în sistem Rh.
4. În cazul în care se poate anticipa nașterea prematură (iar sarcina este sub 35 săptămâni de amenoree) se administrează corticoterapie pentru maturarea pulmonară fetală.
5. Se recomandă modalitatea de naștere în funcție de indicațiile obstetricale, de situația locală și de vârsta gestațională.
6. Se efectuează profilaxia izoimunizării în postpartum.

b) Conduita în sarcina cu incompatibilitate și izoimunizare în sistem Rh

1. Se determină titrul anticorpilor anti D la prima vizită prenatală.

2. Se determină titrul anticorpilor anti D, în funcție de valoarea primei determinări și a dinamicii titrului de anticorpi.

3. Dacă la prima examinare titrul anticorpilor anti D este $<1/32$, se indică repetarea în dinamică a dozării anticorpilor anti Rh:

- la 20 săptămâni de amenoree apoi,
- dacă titrul anticorpilor rămâne constant din 4 în 4 săptămâni.

4. Dacă titrul anticorpilor anti D rămâne $< 1:32$ (15 UI/ml), se urmărește sarcina în continuare prin dozări de anticorpi, până la 32 săptămâni de amenoree.

5. Dacă titrul anticorpilor anti D rămâne $< 1:32$ (15 UI/ml), de la >32 săptămâni de amenoree, starea intrauterină a fătului este monitorizată și prin profil biofizic și test nonstress.

6. Dacă la prima examinare titrul anticorpilor anti D este $>1/32$, se repetă determinarea titrului de anticorpi anti Rh la un interval de 4 săptămâni.

7. Se urmărește sarcina în continuare prin dozări de anticorpi anti D, până la 28 săptămâni de amenoree, la interval de 4 săptămâni, în următoarele situații:

- dacă în sarcina actuală titrul anticorpilor anti Rh determinat în dinamică rămâne constant
- dacă în sarcina actuală titrul anticorpilor anti Rh determinat în dinamică, crește la mai puțin de 4 ori față de titrul inițial.

Titrul staționar sau creșterea la mai puțin de 4 ori față de titrul inițial al anticorpilor anti D sugerează posibilitatea unui făt Rh negativ.

8. În cazurile incluse în recomandarea precedentă, se evaluează starea fetală la 28 de săptămâni de amenoree.

9. Se reevaluează starea fătului prin ecografie Doppler la interval de 7 zile, până la termen, dacă:

- titrul anticorpilor anti D nu crește de 4 ori sau mai mult față de titrul inițial și
- ecografia standard, scorul biofizic și raportul cerebro-placentar nu indică o suferință fetală.

10. Dacă titrul anticorpilor anti D crește cu mai mult de 4 ori față de titrul inițial, se indică evaluarea de urgență a stării fătului.

11. Dacă titrul anticorpilor anti D crește cu mai mult de 4 ori față de titrul inițial și viteza maximă pe artera cerebrală medie este $<1,5$ MoM, pacienta va fi urmărită săptămânal (prin ecografie Doppler) până la cel puțin 37 săptămâni de amenoree.

12. Dacă valoarea vitezei maxime pe artera cerebrală medie se menține $<1,5$ MoM se indică finalizarea sarcinii la cel puțin 37 săptămâni de amenoree, deoarece beneficiul păstrării sarcinii este mai mic decât riscurile fetale.

13. Dacă viteza maximă pe artera cerebrală medie este $> 1,5$ MoM și sarcina este peste 35 săptămâni de amenoree se indică nașterea imediată.

14. Dacă valoarea vitezei maxime pe artera cerebrală medie este $> 1,5$ MoM și sarcina este sub 35 săptămâni de amenoree, se indică corticoterapie pentru maturarea pulmonară fetală:

- Betamethasonum: două doze i. m. de 12 mg la interval de 24 ore sau
- Dexamethasonum: patru doze injectabil i.m. de 6 mg la interval de 12 ore.

15. Dacă nu există semne de suferință fetală acută, medicul trebuie să indice finalizarea sarcinii după minim 24 ore de la ultima doză de corticoterapie.

16. Se reevaluează starea fetală în cazul scăderii titrului anticorpilor anti D întrucât scăderea titrului anticorpilor anti D reprezintă în cele mai multe cazuri transferul masiv de anticorpi în circulația fetală și fixarea lor pe eritrocitele fetale.

17. Se alege modalitatea de naștere în funcție de indicațiile obstetricale, de situația locală și de vârsta gestațională.

Profilaxia izoimunizării în sistem Rh

Se indică în:

- avort spontan
- avort la cerere
- sarcina extrauterină
- mola hidatiformă
- biopsia de vilozități coriale
- amniocenteza
- cordocenteza
- deces intrauterin al fătului (trimestrul II sau III de sarcină)
- embrioreducție
- traumatism abdominal pe parcursul sarcinii (trimestrul II sau III de sarcină)
- versiune cefalică externă
- proceduri intrauterine (plasare de sunturi, clampare cordon)

1. Nu se recomandă vaccinarea cu imunoglobulină anti D pentru amenințarea/iminența de avort din trimestrul I în care fătul își păstrează viabilitatea pentru că riscul imunizării este redus.
2. Medicul trebuie să indice administrarea imunoglobulinei anti D, i.m., în primele 72 de ore după naștere, în cazurile în care sunt îndeplinite următoarele condiții:
 - lăuza Rh negativ;
 - nou-născut Rh pozitiv;
 - anticorpi anti D absenți la mamă.
3. Dacă din diverse motive pacienta nu a fost vaccinată în primele 72 de ore, medicul va recomanda administrarea imunoglobulinei anti D, i.m., în primele 10 zile (max. 28) de la naștere. S-a constatat un beneficiu pentru sarcinile următoare, chiar și în cazurile în care imunoglobulina anti D a fost administrată cu întârziere, față de cazurile în care nu s-a administrat deloc.
4. Nu se indică la pacientele care au deja anticorpi anti D, tratament cu imunoglobulina anti D.

5. Medicul poate opta pentru contraindicarea administrării imunoprofilaxiei cu imunoglobulina anti D la pacientele care afirmă că nu mai doresc copii sau la care se practică sterilizare chirurgicală.
6. Medicul poate indica o doză dublă/triplă de imunoglobulină anti D i.m. în cazurile în care nașterea a implicat hemoragie materno-fetală masivă deoarece se consideră că 50mcg (250 UI) imunoglobulina anti D administrată exclusiv i.m. asigură protecție pentru 2,5 ml hematii fetale (5 ml sânge fetal).
7. În cazurile cu hemoragie materno-fetală importantă, se indică efectuarea testului Kleihauer-Betke pentru evaluarea necesarului de imunoglobulina anti D administrată exclusiv i.m.
8. Nu se indică administrarea unei doze mai mari de 300mcg/24 de ore de imunoglobulina anti D administrată exclusiv i.m.
9. În cazurile cu hemoragie masivă maternofetală imunoglobulina anti D se poate administra intravenos sau intramuscular.

URMĂRIRE ȘI MONITORIZARE

1. Sarcinile cu izoimunizare în sistem Rh pot fi urmărite prin următoarele investigații paraclinice:

- Dozarea în dinamică a anticorpilor anti D;
- Explorări ecografice.

2. Se efectuează examen ecografic pentru evaluarea semnelor directe și indirecte de afectare fetală.

Următoarele modificări depistate ecografic, sunt semne de alarmă, ce impun o atentă urmărire a sarcinii:

- grosimea placentei > 4 cm;
- ILA > 18;
- circumferința abdominală (apreciază indirect dimensiunea blocului hepatosplenic);
- diametrul venei ombilicale > 8 mm.

3. Suplimentar se efectuează monitorizarea Doppler pentru aprecierea stării intrauterine a fătului și a gradului de anemie. Semnele hidropsului fetal (ascita, efuziuni pleurale, edem cutanat) sunt prezente când hemoglobina fetală este cu cel puțin 7g/dl sub limita normală corespunzătoare vârstei gestaționale.

Măsurarea vitezei maxime pe artera cerebrală medie este cel mai sensibil parametru predictiv al anemiei fetale.

4. Intervalul dintre evaluările ecografice Doppler pentru depistarea anemiei fetale este de 7-14 zile, începând cu vârsta gestațională de 28 de săptămâni, în cazurile cu izoimunizare.

ASPECTE ADMINISTRATIVE

1. Sarcina cu izoimunizare prin incompatibilitate în sistemul Rh, este o sarcină cu risc și monitorizarea sarcinii trebuie efectuată de către medicul de specialitate OG, în colaborare multidisciplinară.

2. Medicul neonatolog care va prelua nou-născutul trebuie informat de către medicul de specialitate OG, asupra particularităților cazului și în special despre:
 - nivelul titrului de anticorpi anti D;
 - vârsta gestațională;
 - tratamente efectuate;
 - complicații apărute la sarcinile anterioare.
3. Recoltarea sângelui din cordonul ombilical pentru stabilirea Rh-ului copilului trebuie să fie efectuată de către personalul desemnat al sălii de naștere (moașe, asistente OG) sau al secției de neonatologie.
4. Imediat după naștere medicul trebuie să indice ca unei lăuze cu Rh negativ și nou-născut cu Rh pozitiv, să i se determine prezența de anticorpi anti D, în vederea îndeplinirii criteriilor de administrare a imunoglobulinei anti D administrată exclusiv i.m.
5. În cazul în care unitatea sanitară nu deține imunoglobulina anti D, medicul curant OG trebuie să elibereze, în timp util după naștere, o rețetă pacientei, cu prescrierea acestui produs.
6. Pacientei I se explică atât necesitatea vaccinării cât și riscurile la care se expune în cazul în care nu beneficiază de imunoprofilaxie.
7. În foaia de observație a pacientei, se menționează toate aspectele legate de vaccinare:
 - data și ora la care a fost efectuată vaccinarea;
 - persoana care a efectuat vaccinarea;
 - semnătura pacientei.
8. În cazul în care pacienta refuză vaccinarea, se va menționa în foaia ei de observație acest lucru, pacienta asumându-și răspunderea deplină pentru riscurile posibile.

Vaccinuri pentru profilaxia izoimunizării Rh

I. Imunoglobulina anti D cu administrare exclusiv intramusculară

Doza de 300μg (1500 UI)

Doza de 50μg (250 UI)

Soluție sterilă injectabilă intramuscular (**exclusiv**) conținând imunoglobulină umană (minim 95% anticorpi anti D).

Doza de 300μg (1500 UI) suprimă răspunsul imun pentru 15 ml hematii fetale (30ml sânge total).

Doza de 50μg (250 UI) suprimă răspunsul imun pentru 2,5 ml hematii fetale (5ml sânge total).

Sunt obținute prin fracționarea și filtrarea plasmei, ceea ce reduce la zero riscul transmiterii infecției cu HIV, HVB, HVC.

Studiile clinice efectuate dovedesc reducerea incidenței izoimunizării de la 12-13% la 1-2% prin administrarea vaccinului în primele 72 de ore postpartum.

Protocoalele care includ și administrare antepartum (28, 34 săptămâni de amenoree) indică reducerea și mai semnificativă a incidenței izoimunizării la 0,1-0,2%.

Administrarea dozei de 50 μ g (250 UI) în maxim 3 ore după chiuretaj (pacienta Rh negativ, embrion posibil Rh pozitiv) are o eficiență dovedită de 100% în prevenirea izoimunizării.

Indicații ale administrării:

La paciente Rh negativ:

- în sarcina cu făt posibil Rh pozitiv;
- iminența de avort;
- tratamentul sarcinii ectopice posibil Rh pozitivă;
- hemoragii antepartum (placenta praevia);
- biopsie de vilozități coriale;
- cordocenteza;
- versiune externă;
- traumatism abdominal pe parcursul sarcinii (trim II și III de sarcină);
- deces intrauterin al fătului;
- transfuzie de sânge incompatibil.

Doza de 50 μ g (250 UI) se recomandă pentru sarcinile cu vârsta gestațională \leq 13 săptămâni de amenoree.

Contraindicații ale administrării vaccinului:

- paciente cu reacții anafilactice sau sistemice severe la administrarea de imunoglobuline în antecedente.

Administrare:

Doza de 300 μ g (1500 UI) și doza de 50 μ g (250 UI) sunt produse pentru administrare intramusculară exclusivă

Se recomandă administrarea prin injecție intragluteală.

Nu se utilizează soluții neclare sau care conțin particule nedizolvate.

Nu trebuie administrat în amestec cu alte produse injectabile.

Se recomandă păstrarea produsului la o temperatură de 2-8°C.

Produsul nu se congelează.

Reacții adverse:

- la locul injectării poate apărea inflamație sau edem;
- în unele cazuri vaccinarea poate fi urmată de greață, vărsături, cefalee
- nu au fost raportate reacții cardiovasculare sau de tip alergic-anafilactic.

II. Imunoglobulina anti D cu administrare intravenoasă sau intramusculară

Soluție sterilă injectabilă intravenos sau intramuscular conținând imunoglobulină umană (minim 95% anticorpi anti D) și 5 μ g /ml IgA

Se comercializează sub două forme:

- liofilizată: (conține 0,1 moli glicină, 0,04 moli clorură de sodiu și 0.01% polisorbate 80);
- soluție: (conține 10% maltoză, 0,03% polisorbate 80);
- 300 μ g (1500 UI) suprimă răspunsul imun pentru 17 ml hematii fetale (34 ml sânge total).

Indicații ale administrării:

La paciente Rh negativ:

- în sarcina cu făt posibil Rh pozitiv;
- iminența de avort;

- tratamentul sarcinii ectopice posibil Rh pozitive;
- hemoragii antepartum (placenta praevia);
- biopsie de vili corionici;
- cordocenteza;
- versiune externă;
- traumatism abdominal pe parcursul sarcinii (trim II și III);
- deces intrauterin al fătului;
- transfuzie de sânge incompatibil.

Reacții adverse mai frecvente la administrarea intravenoasă:

- la locul injectării poate apărea inflamație sau edem;
- în rare cazuri vaccinarea poate fi urmată de greață, vărsături, cefalee, amețeala, febră, frisoane, mialgii, artralgii, astenie, diaree;
- nu au fost raportate reacții cardiovasculare sau de tip alergic-anafilactic.

Produsul liofilizat pentru administrarea intravenoasă sau intramusculară trebuie reconstituit:

Cantitatea de imunoglobulină anti D administrată i.v. sau i.m.	Cantitatea de soluție necesară
Administrare intravenoasă	
120μg(600 UI) 2,5 ml	2,5 ml
300μg(1500 UI) 2,5 ml	2,5 ml
1000μg(5000 UI) 8,5 ml	8,5 ml
Administrarea intramusculară	
120μg(600 UI) 1,25 ml	1,25 ml
300μg(1500 UI) 1,25 ml	1,25 ml
1000μg(5000 UI) 8,5 ml	8,5 ml

Se recomandă ca administrarea intramusculară a dozei de 1000μg(5000 UI) să se facă în minim două zone musculare diferite.

A nu se agita după preparare!

Produsul reconstituit trebuie folosit în maxim 24 ore.

Indicații și doze recomandate de imunoglobulină anti D administrată i.v. sau i.m.:

Indicație administrare i.m. sau i.v.	Administrare i.m. sau i.v.
28 săptămâni de sarcină	300μg(1500 UI)
În primele 72 h postpartum	120μg(600 UI)
Iminenta de avort-nastere prematură cu sângerare	300μg(1500 UI)
Amniocenteza/Biopsie de vili corionici la ≤ 34 săptămâni de amenoree	300μg(1500 UI)
Amniocenteza/Biopsie de vili corionici/alte proceduri obstetricale la ≥ 34 săptămâni de amenoree	120μg(600 UI)

În cazul transfuziei de sânge incompatibil se indică:

Calea de administrare	Doza de imunoglobulină anti D administrată i.v. sau i.m.	
	Transfuzie de sânge total Rh pozitiv	Transfuzie cu masă eritocitară Rh pozitiv
Intravenos	9μg(45 UI)/ml sânge	19μg(90 UI) /ml sânge
Intramuscular	12μg(60 UI)/ml sânge	24μg(1200 UI) /ml sânge

Se pot administra maxim 600 µg (3000 UI)/8 ore intravenos până la atingerea dozei totale necesare.

Se pot administra maxim 1200 µg(6000 UI)/12 ore intramuscular până la atingerea dozei totale necesare.

VALOAREA VELOCITĂȚII SISTOLICE MAXIME PE ARTERA CEREBRALĂ MEDIE ÎN FUNCȚIE DE VÂRSTA GESTAȚIONALĂ ȘI CORELAȚIA MOM

Vârsta gestațională (săptămâni)	Valoarea velocității sistolice maxime pe artera cerebrală medie				
	Multiplii de median (MOM)				
	1	1,3	1,5	1,7	2
15	20	26	30	64	40
16	21	27	32	36	42
17	22	29	33	37	44
18	23	30	35	39	46
19	24	31	36	41	48
20	25	33	38	43	50
21	26	34	39	44	52
22	28	36	42	48	56
23	29	38	44	49	58
24	30	39	45	51	60
25	32	42	48	54	64
26	33	43	50	56	66
27	35	46	53	60	70
28	37	48	56	63	74
29	38	49	57	65	76
30	40	52	60	68	80
31	42	55	63	71	84
32	44	57	66	75	88
33	46	60	69	78	92
34	48	62	72	82	96
35	50	65	75	85	100
36	53	69	80	90	106
37	55	72	83	94	110
38	58	75	87	99	116
39	61	79	92	104	122
40	63	82	95	107	126