

Immunoglobulina anty-RhD – „cudowny” lek ratujący życie najmłodszych pacjentów

Anti-D immunoglobulin – a “miracle” drug that saves the lives of the youngest patients

Aleksandra Spodymek, Judyta Lachowicz

Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa im. prof. dr. hab. Tadeusza Dorobisza we Wrocławiu

Streszczenie

Zarówno w Polsce jak i na świecie, rozwój współczesnej farmacji jest obecnie na najwyższym poziomie. Doczekaliśmy się czasów, w których firmy farmaceutyczne są w stanie wyprodukować leki będące panaceum na większość chorób. Idealną opcją byłoby syntetyzowanie wszystkich leków *in vitro*, jednak nie zawsze jest to możliwe. Jedną z substancji leczniczych produkowanych *in vivo* jest immunoglobulina anty-RhD. Preparat immunoglobuliny podaje się RhD- (ujemnym) kobietom w ciąży lub po urodzeniu RhD+ (dodatniego) dziecka, w celu uniknięcia konfliktu serologicznego. Immunoglobulinę anty-RhD uzyskuje się poprzez immunizację dawców RhD- (ujemnych) krwinkami ORhD+ (dodatnimi) o specjalnie wyselekcjonowanej budowie antygenowej. Profilaktyczne podawanie immunoglobuliny anty-RhD ma zapobiec rozwojowi choroby hemolitycznej płodu i noworodka. Niestety, mimo wieloletnich badań nie wynaleziono monoklonalnej formy tego leku, dlatego jesteśmy skazani na uzyskiwanie jej poliklonalnej postaci z osocza dawców. Ten fakt, czyni immunoglobulinę anty-RhD lekiem wyjątkowym, ponieważ pozyskiwana z ludzkiego organizmu jest w stanie uratować życie naszych najmłodszych pacjentów. (*Farm Współ* 2024; 17: 93-98) doi: 10.53139/FW.20241713

Słowa kluczowe: immunoglobulina anty-RhD, konflikt serologiczny, Choroba Hemolityczna Płodu i Noworodka, immunizacja dawców, profilaktyka okołoporodowa

Abstract

Both in Poland and worldwide, the development of modern pharmacy is currently at its highest level. Nowadays, pharmaceutical companies can produce drugs that are panaceas for most diseases. The ideal option would be to synthesize all drugs *in vitro*, but it is not always possible. One of the medicinal substances produced *in vivo* is anti-D immunoglobulin. The immunoglobulin preparation is administered to RhD- (negative) women during pregnancy or after giving birth to an RhD+ (positive) child to avoid serological conflict. Anti-D immunoglobulin is obtained by immunizing RhD- (negative) donors with ORhD+ (positive) blood cells with a specially selected antigenic structure. Prophylactic administration of anti-D immunoglobulin is intended to prevent the development of hemolytic disease in the fetus and newborn. Unfortunately, despite many years of research, a monoclonal form of this drug has not been invented, so we are forced to obtain its polyclonal form from donor plasma. This fact makes anti-RhD immunoglobulin a unique drug because it is obtained from the human body and can save the lives of the youngest patients. (*Farm Współ* 2024; 17: 93-98) doi: 10.53139/FW.20241713

Keywords: anti-D immunoglobulin, serological conflict, Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn, donor immunization, perinatal prophylaxis

Fizjologia ludzkiego ciała to nieoceniona, jak również nie do końca odkryta skarbnica medycyny. Niewielu z nas ma świadomość, że w naszym wnętrzu tkwi siła, która przy minimalnym zaangażowaniu potrafi pomóc drugiemu człowiekowi. Dużo się mówi

o honorowym krwiodawstwie czy oddawaniu komórek macierzystych pochodzących ze szpiku kostnego, lecz nie każdy z nas wie, że nasz organizm jest w stanie wyprodukować jeszcze jeden niezwykle drogocenny lek, pomagający ratować życie najmłodszych pacjentów.

Lekiem, o którym jest mowa immunoglobulina anti-RhD. To nic innego jak białko (przeciwciało) produkowane przez limfocyty B w ludzkim organizmie. Wytwarzana jest przez tzw. komórki pamięci wskutek powtórnej stymulacji obcym antygenem. Klasyfikując immunoglobulinę anti-RhD przypisujemy ją do klasy G (IgG), czyli do klasy przeciwciał odpornościowych mogących utrzymywać się wiele lat po kontakcie z antygenem. Przeciwciała te są procentowo najliczniejsze w naszym organizmie i stanowią aż 80% wszystkich immunoglobulin [1].

Mechanizm działania

Mechanizm działania immunoglobuliny anti-RhD nie został jeszcze dostatecznie poznany. Wiadome jest, że aby lek będący przeciwciałem działał skutecznie musi swoiście wiązać się z epitopami obecnymi na antygenie. Stosując profilaktykę konfliktu serologicznego, po opłaszczeniu antygeny przez przeciwciało (IgG anti-RhD), dochodzi do stłumienia immunizacji, wskutek czego krwinki czerwone RhD dodatnie zostają szybko usunięte z krążenia matki i zdeponowane w śledzionie. Wysznuło 3 hipotezy zakładające prawdopodobne dalsze mechanizmy działania immunoglobuliny anti-RhD:

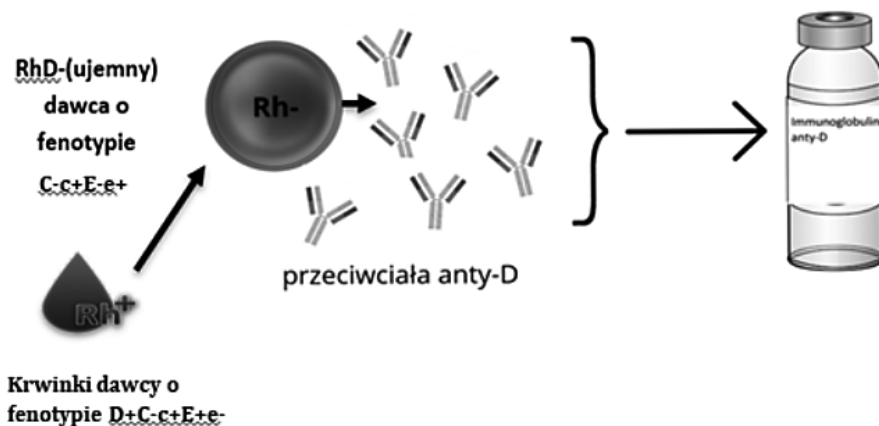
- pośredniczy w szybkim usuwaniu obcego antygeny (niszczenie przez makrofagi krwinek czerwonych dziecka w śledzionie matki jeszcze przed pobudzeniem układu immunologicznego),
- hamuje limfocyty T lub B w organizmie matki,
- sterycznie blokuje epitopy antygenowe specyficzne dla komórek B (hipoteza przeszkody

przestrzennej sugeruje, że IgG wiąże antygen i uniemożliwia receptorowi limfocyty B (BCR) rozpoznanie odpowiednich epitopów na krwince).

Niezależnie od hipotetycznego procesu, krwinki czerwone dziecka z pomocą immunoglobuliny niszczone są w śledzionie matki jeszcze przed wytworzeniem nowych przeciwciał i pamięci immunologicznej [2-4].

Immunizacja dawców

W związku z brakiem szczegółowych informacji dotyczących mechanizmu działania immunoglobuliny anti-RhD, nie jest możliwa produkcja jej monoklonalnej postaci. Takie odkrycie na pewno byłoby kamieniem milowym dla współczesnej medycyny, natomiast zanim do tego dojdzie nie pozostaje nic innego, jak pozyskiwanie jej poliklonalnej formy z osocza dawców immunizowanych. Produkcja produktu leczniczego jest skomplikowana, a najtrudniejszym okazuje się być fakt, ograniczenia produkcji zapasów pozwalających zapewnić dostęp potrzebną na długie lata. Dostępność immunoglobuliny uwarunkowana jest m.in. ilością dawców ochotników, którzy chcieliby zostać uodpornieni antygenem D z układu Rh. Gdyby zależało to tylko od ich chęci, możliwe, że produkcja immunoglobuliny anti-RhD urosłaby na większą skalę. Jednak kandydat na dawcę immunizowanego musi spełniać dodatkowe kryteria. Dawcą immunizowanym może zostać RhD- (ujemny) mężczyzna lub RhD- (ujemna) kobieta, która utraciła zdolności rozrodcze. Spośród ochotników należy wybrać, kan-



Rycina 1. Graficzne przedstawienie schematu produkcji immunoglobuliny anti-RhD

Figure 1. Graphical representation of the production diagram of anti-RhD immunoglobulin

dydatów posiadających wymaganą budowę antygenową C-c+E-e+ w układzie Rh, niezależnie od grupy w układzie ABO (rycina 1). Dawca dopuszczony jest do zabiegu uodpornienia krwinkami RhD+(dodatnimi) jeśli spełnia wymagania zdrowotne, jakie powinien spełniać dawca krwi oraz wyraził pisemną zgodę na poddanie się zabiegowi oddawania osocza.

Do przeciwwskazań immunizacji dawcy należą:

- alergię, w szczególności pokarmowe i polekowe,
- występowanie niepożądanego odczynu poszczepiennego,
- niepożądana reakcja poprzetoczeniowa w przeszłości,
- niepożądana reakcja po wkłuciu do żyły w celu pobrania krwi lub podania produktu leczniczego. W szczególności takich, jak omdlenia, duszności lub nudności.

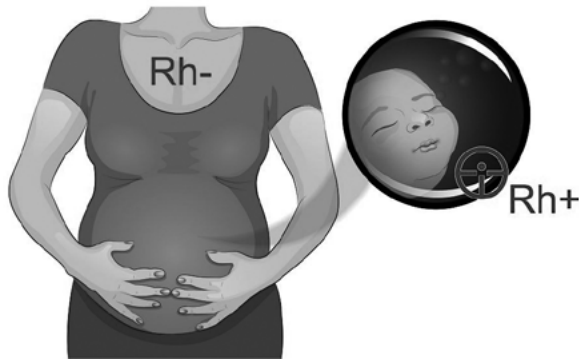
Jeśli kandydat przejdzie szereg badań i zostanie zakwalifikowany, przystępuje się do jego immunizacji poprzez dożylną podanie specjalnie wyselekcjonowanych O RhD dodatnich krwinek, o fenotypie C-c+E+e- (rycina 1). W celu ochrony dawcy przed immunizacją innymi antygenami, krwinki są tak dobierane, aby odpowiadały budowie antygenowej dawcy w istotnych klinicznie układach grupowych tj.: Kell, Kidd, Duffy i MNS. Do zabiegu wykorzystuje się koncentrat krwinek czerwonych (KKCz) zamrożony i poddany sześciomiesięcznej karencji. Karencjonowanie ma na celu zmniejszenie do minimum ryzyka zakażeń wirusowych, przenoszonych drogą krwiopochodną u dawcy uodparnianego. Badanie w kierunku obecności czynników zakaźnych wykonuje się bezpośrednio po pobraniu wyselekcjonowanej donacji, a także w próbkach krwi pobranych od dawcy krwinek po 6 miesiącach od zamrożenia KKCz [5]. Istnieje kilka schematów immunizacji różniących się od siebie: ilością wstrzykiwanych krwinek (ml), liczbą zabiegów immunizacji czy odstępami między nimi. Zakończenie całego procesu immunizacji, może przynieść trzy różne efekty. Pierwszy: dawca nie zareagował na uodpornienie krwinkami i nie wytworzył przeciwciał anty-RhD. Po 6 miesięcznym okresie dyskwalifikacji, taki dawca może powrócić do oddawania krwi pełnej i jej składników. Drugi: dawca wytworzył przeciwciała anty-RhD, ale ich miano nie jest wystarczające do produkcji preparatu immunoglobuliny anty-RhD. W takiej sytuacji, jeśli miano przeciwciał wynosi mniej niż 10 dawca może oddawać krew i jej składniki, które można przetaczać pacjentom innym niż noworodki i płody

[6]. Trzeci i najbardziej oczekiwany scenariusz to taki, w którym dawca wytworzył przeciwciała w mianie pożądanym przez odbiorcę osocza immunizowanego i może oddawać osocze do produkcji immunoglobuliny anty-RhD. Każdorazowo przed oddaniem osocza do produkcji immunoglobuliny anty-RhD, u dawcy immunizowanego wykonuje się badanie przeglądowe przeciwciał odpornościowych oraz sprawdzane jest miano przeciwciał anty-D. W sytuacji, w której obserwuje się spadek miana przeciwciał u dawcy, poniżej wartości pożądaną przez producenta, możliwe jest doszczepienie dawcy w celu dalszej stymulacji. Badania donoszą, że aby zneutralizować 1 ml RhD dodatnich krwinek potrzeba około 25 µg IgG anty-RhD. Dlatego ważne jest, aby coraz więcej dawców decydowało się na immunizację i pomoc potrzebującym [7-9].

Zastosowanie immunoglobuliny anty-RhD

Immunoglobulinę anty-RhD wykorzystuje się głównie podczas śródciażowej profilaktyki konfliktu RhD, po porodzie dziecka RhD dodatniego przez kobietę RhD ujemną, a także w innych przypadkach tj.: poronienie, zabiegi jamy brzusznej, po zabiegach położniczych czy leczniczo po przetoczeniu RhD dodatniej krwi, RhD ujemnemu pacjentowi. Immunoglobulina anty-RhD najpowszechniej wykorzystywana jest w celu zapobiegania powstania konfliktu serologicznego, a podanie jej preparatu ma za zadanie chronić przed rozwojem choroby hemolitycznej płodu i noworodka (ChHPiN) [4].

Rozwój ChHPiN następuje, gdy krwinki RhD dodatniego dziecka w wyniku przecieku matczyno-płodowego dostaną się do krwioobiegu RhD ujemnej matki, co zazwyczaj ma miejsce w 3 trymestrze ciąży (rycina 2). Podczas pierwszej ciąży w wyniku stymulacji obcym antygenem obecnym na krwinkach czerwonych dziecka dochodzi do wytworzenia przeciwciał klasy IgM. Przeciwciała te nie mają zdolności przechodzenia przez łożysko. Wytworzenie przez matkę przeciwciał IgG następuje w przypadku przecieku matczyno-płodowego w drugiej ciąży, gdy dziecko jest RhD dodatnie. W wyniku ponownej stymulacji obcym antygenem powstają przeciwciała odpornościowe, które bez problemu pokonują barierę łożyskową, opłaszczają krwinki czerwone dziecka, powodując ich hemolizę. W zależności od tego ile przeciwciał przekroczy barierę łożyskową oraz jaka jest ich aktywność choroba może potoczyć się w różny spo-



Rycina 2. Ryzyko konfliktu serologicznego u RhD- (ujemnej) kobiety

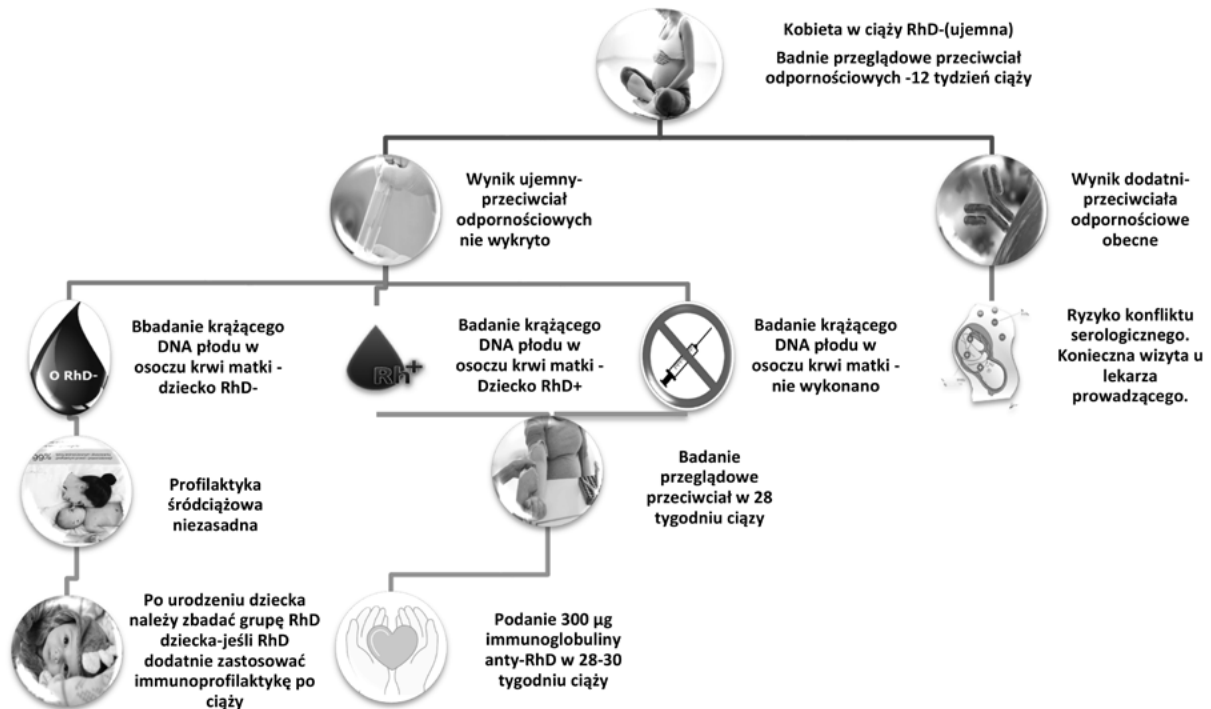
Figure 2. Risk of serological conflict in an RhD- (negative) woman

sób. Łagodnie – dochodzi do rozwoju niedokrwistości z bilirubinemią w organizmie noworodka lub ciężko – powodując obrzęk uogólniony płodu prowadzący do wewnątrzmacicznego zgonu [9,10].

Zgodnie z komunikatem Ministerstwa Zdrowia, od początku stycznia 2018 roku podanie immunoglobuliny anti-RhD pacjentce RhD ujemnej w 28-30 tygodniu ciąży (o ile nie wykryto u niej przeciwciał anti-RhD) jest finansowane w ramach świadczeń gwarantowanych. Podanie immunoglobuliny zwykle odbywa się domięśniowo. Istnieją również preparaty podawane dożylnie, jednak ich produkcja jest kosztowniejsza i bardziej skomplikowana ze względu na większą aktywność usuwania krwinek z krwioobiegu. Immunoglobulinę anti-RhD może podać lekarz lub położna na pisemne zlecenie lekarza ginekologa. Odnosząc się do wytycznych dotyczących stosowania immunoprofilaktyki konfliktu matczyno-płodowego obowiązującej w Polsce wyróżnić możemy:

1. Profilaktykę przedporodową

- Profilaktyka przedporodowa polega na podaniu **300 µg** immunoglobuliny anti-RhD w 28-30 tygodniu ciąży. Profilaktyka dotyczy każdej przyszłej RhD ujemnej mamy, u której wcześniej nie wykryto przeciwciał anti-RhD oraz badanie krążącego DNA płodu w osoczu krwi matki



Rycina 3. Schemat postępowania podczas profilaktyki śródciążowej

Figure 3. Procedure diagram during intrapregnancy prophylaxis

wykazało, że dziecko jest RhD dodatnie lub takiego badania nie wykonano. Z śródciążowej profilaktyki zwolnione są kobiety, u których wykryto słabą ekspresję antygenu D typ 1,2,3 (nie są zdolne do wytworzenia IgG anty-RhD) oraz te, u których w osoczu wykonano badanie krążącego DNA płodu i wykazano, że jest ono RhD ujemne. Podanie immunoglobuliny w trakcie ciąży nie znosi obowiązku kolejnego jej podania kobiecie po porodzie w standardowej dawce jeśli noworodek jest RhD dodatni (rycina 3).

- Profilaktyka przedporodowa: w ciąży zagrożonej, podczas inwazyjnej diagnostyki prenatalnej, poronieniu samoistnym, przerwaniu ciąży, usunięciu ciąży pozamacicznej, a także przedwczesnym porodzie przebiegającym z krwawieniem z dróg rodnych obliguje do podania: **50 µg** immunoglobuliny anty-RhD do 20 tyg. ciąży **150 µg** immunoglobuliny anty-RhD po 20 tyg. ciąży
- Jeśli ciąża przebiega z powtarzającymi się krwawieniami – można rozważyć podawanie immunoglobuliny co 6 tygodni. Immunoglobulinę należy podać nie później niż 72 h od czasu wystąpienia incydentu krwawienia. Jeśli z jakiś przyczyn kobieta nie otrzymała pożądanej dawki immunoglobuliny w zalecany czas, należy podać ją najszybciej jak to możliwe. W przypadku braku możliwości podania zalecanej dawki, dopuszczalne jest podanie preparatu zawierającego wyższe stężenie immunoglobuliny.

* W sytuacji, gdy doszło do poronienia do 12 tyg. ciąży, nie wykonano łyżeczkowania dna macicy oraz poronienie przebiegło bez dolegliwości bólowych nie ma obowiązku podawania preparatu immunoglobuliny.

2. Profilaktyka poporodowa w przypadku urodzenia dziecka RhD dodatniego

- Podanie 150 µg immunoglobuliny jeśli poród przebiegł fizjologicznie
- Podanie 300 µg immunoglobuliny w przypadku porodu: patologicznego (cesarskie cięcie, poród martwego płodu, ręczne wydobycie łożyska) lub mnogiego.

Profilaktykę należy przeprowadzić w czasie nie przekraczającym 72 h od czasu porodu. Decyzję o podaniu immunoglobuliny podejmuje lekarz, dlatego też w zależności od przypadku może zadecydować o podaniu innej niż zalecana dawka immunoglobuliny adekwatnej do stanu klinicznego i wyników badań

kwalifikacyjnych. Każde podanie IgG anty-RhD w trakcie ciąży czy po porodzie należy odnotować w karcie zdrowia pacjentki. Jeśli z jakiegokolwiek przyczyny nie podano immunoglobuliny, obligatoryjne jest, żeby ten fakt znalazł się w dokumentacji medycznej pacjentki wraz z przyczyną dyskwalifikacji [4,6-8].

Reakcje niepożądane

Mimo wielu swoich zalet, immunoglobulina anty-RhD nie jest pozbawiona wad. Podanie preparatu nie zawsze przynosi oczekiwane efekty. W pewnych przypadkach może wiązać się również z niepożądanymi reakcjami. Zaliczamy do nich łagodne objawy tj.: ból po ukłuciu w miejscu podania, reakcja skórna, gorączka, dreszcze czy bóle głowy. W pojedynczych przypadkach może dojść do obniżenia ciśnienia tętniczego, nudności, wymiotów, reakcji alergicznych czy anafilaktycznych. Z racji tego, że preparat przygotowany jest z przeciwciał pozyskanych z osocza krwi dawców istnieje ryzyko przeniesienia chorób zakaźnych oraz innych czynników chorobotwórczych. Przedawkowanie może grozić wystąpieniem reakcji hemolitycznej [8].

Podsumowanie

Bez wątpienia można stwierdzić, że wprowadzenie do powszechnego stosowania preparatu immunoglobuliny anty-RhD pozwoliło zrobić olbrzymi krok w przód w świecie medycyny. Przed zastosowaniem immunoprofilaktyki konfliktu anty-RhD przeciwciała odpornościowe wykrywano u 16% kobiet. Wprowadzenie powszechnego podawania immunoglobuliny anty-RhD ograniczyło zapadalność, a także umieralność płodów i noworodków z powodu choroby hemolitycznej. Badania donoszą, że tylko 1% kobiet, u których stosowano profilaktykę po ciąży wytworzyło przeciwciała anty-D, natomiast wdrożenie profilaktyki śródciążowej zmniejszyło ten odsetek aż do 0,1% uodpornień [7,8]. Jako kolejny sukces możemy uznać umieszczenie śródciążowej profilaktyki w zakresie świadczeń gwarantowanych w Polsce, co przekłada się na uzyskanie tak zadawalającego wyniku [6]. Analizując przydatność immunoglobuliny anty-RhD jako preparatu leczniczego można stwierdzić, że suma korzyści jest większa niż suma strat, dlatego bez wątpienia immunoglobulinę anty-RhD możemy okrzyknąć „cudownym” lekiem, ratującym życia najmłodszych pacjentów, a zastosowanie jej w praktyce sukcesem medycyny [4,8]. Niemniej jednak największym osią-

gnięciem byłoby wynalezienie jej monoklonalnej formy, która byłaby produkowana poza organizmem ludzkim. Niestety, mimo wielu prób, nie udało się jeszcze tego dokonać [2].

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Aleksandra Spodymek

Regionalne Centrum Krwiodawstwa

i Krwiolecznictwa im. prof. dr. hab. Tadeusza

Dorobisza we Wrocławiu

ul. Czerwonego Krzyża 5/9, 50-345 Wrocław

☎ (+48 71) 371 58 00

✉ aleks.spodymek@gmail.com

Piśmiennictwo/References

1. Nowak E. Niedobory odporności – objawy, badania, leczenie. *Medycyna Praktyczna* 2022. Źródło <https://www.mp.pl/pacjent/hematologia/choroby/273884,niedobory-odpornosci>.
2. Brinc D, Lazarus AH. Mechanisms of anti-D action in the prevention of hemolytic disease of the fetus and newborn. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009;2009(1):85-191.
3. Scott M.L. Monoclonal anti-D for immunoprophylaxis. *Vox Sanguinis*. 2001;81:213-8.
4. Barbaś-Stałęga J, Chabora A. Zalecenia dotyczące stosowania immunoglobuliny anty-RhD w profilaktyce konfliktu matczyno płodowego w zakresie antygenu D z układu Rh. *Diagnosta laboratoryjny* 2022;1(66):22-5.
5. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 września 2017 r. w sprawie warunków pobierania krwi od kandydatów na dawców krwi i dawców krwi (t.j. Dz. U. z 2022 r. poz. 1279): 4-5.
6. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 marca 2021 r. w sprawie wymagań dobrej praktyki pobierania krwi i jej składników, badania, preparatyki, przechowywania, wydawania i transportu dla jednostek organizacyjnych publicznej służby krwi (Dz. Urz. MZ z 2021 r. poz. 28 z późn. zm.): 140-3.
7. Fabjańska-Mitek J i wsp. Konflikt serologiczny matczyno-płodowy. Profilaktyka i leczenie krwią w chorobie hemolitycznej płodu/norododka (ChPN). W: Krzyżanowska E (red.). *Badania immunohematologiczne w transfuzjologii – kompendium*. Warszawa: Wydawnictwo Fundacja Pro Pharmacia Futura; 2023:96-8.
8. Brojer E. Zasady kwalifikacji do podania immunoglobuliny – badania, ich ważność, kiedy i jak oceniać przeciek płodowo-matczyny. W: Zabłocki W (red.). *Aktualne zagadnienia z transfuzjologii medycznej (cz1)*. Józefów: Wydawnictwo Medical Update; 2017:23-6.
9. Michalewska B, Seyfried H, Kuśnierz-Alejska G, et al. Immunology of red blood cells in transfusion practice. Mandatory testing of blood donors, patients and pregnant women. *J Transfus Med*. 2009;2(4):175-242.
10. Murray NA, Roberts IA. Haemolytic disease of the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007;92(2):83-8.
11. Drozdowska –Szymczak A, Czaplńska N, Borek-Dziecioł B, et al. Severe hemolytic disease of the newborn as a result of late and undiagnosed alloimmunization – case report. *Ginekol Pol*. 2014;85:226-9.