

# PROFILAXIA DA ISOIMUNIZAÇÃO RhD: uma proposta de protocolo

LISA FERREIRA VICENTE, GRAÇA PINTO, FÁTIMA SERRANO, CLARA SOARES, ANA MARIA ALEGRIA  
Serviço de Medicina Materno-Fetal. Maternidade Dr. Alfredo da Costa. Lisboa

## RESUMO/SUMMARY

A isoimunização RhD tem uma importante morbidade e mortalidade perinatal. A introdução no fim dos anos 60 da imunoprofilaxia veio diminuir drasticamente a incidência desta patologia. A profilaxia com imunoglobulina anti-D, quando administrada na dose correcta e atempadamente, impede a isoimunização RhD. Porém, os novos casos que continuam a surgir anualmente, alertam-nos para a necessidade de melhorar urgentemente a nossa conduta nestas situações. Neste artigo os autores apresentam uma revisão da imunopatologia da isoimunização RhD, assim como dos vários factores envolvidos na sua profilaxia.

*Palavras-chave:* Isoimunização RhD; Profilaxia; Imunoprofilaxia

## PROPHYLAXIS OF RhD ISOIMMUNIZATION: A PROPOSAL OF MANAGEMENT

Isoimmunisation RhD has an important perinatal morbidity and mortality. Since prophylaxis was introduced in the sixties, the incidence of haemolytic disease of the newborn has decreased. When administered in due time and in the right dosage anti-D immunoglobulin can prevent sensibilization. Nevertheless new cases continue to occur, underlying the need for an urgent improvement of our conduct.

The purpose of this review is to provide an overview of the pathology of RhD isoimmunization and of aspects involved in its prophylaxis.

*Key-Words:* Isoimmunisation RhD; Prophylaxis; anti-D immunoglobulin

## INTRODUÇÃO:

A profilaxia da isoimunização RhD é um bom exemplo de como a medicina preventiva pode alterar a incidência e o curso de uma doença. Obstetras e Pediatras com mais anos de experiência recordar-se-ão da frequência e gravidade dos casos de morte intra-uterina, hidrôpsia fetal e anemia hemolítica do recém-nascido necessitando transfusão-permuta e/ou transfusões eritrocitárias.

A introdução da imunoglobulina anti-D na profilaxia da isoimunização RhD durante os anos 60 e 70 veio alterar este panorama. Quando administrada adequada e atempadamente pode tornar o risco de isoimunização quase nulo. Porém, e apesar da sua administração se fazer há mais de 30 anos na maioria dos países desenvolvidos, a verdade é que continuam a surgir novos casos. Porquê, se dispomos de uma profilaxia eficaz?

Estudos levados a cabo em outros países<sup>1-3</sup> mostram que as falhas se agrupam em três grandes causas: 1) falha em reconhecer acontecimentos sensibilizantes ao longo da gravidez; 2) omissão da administração de imunoglobulina anti-D; 3) sensibilização por episódios de hemorragia feto-materna espontâneos e clinicamente silenciosos. A situação em Portugal não é conhecida. Uma revisão realizada anteriormente<sup>4</sup> dos casos de isoimunização referenciados à Maternidade Dr. Alfredo da Costa nos anos 1997-1999 parece apontar para que as causas de falha coincidam com as anteriormente referidas.

As duas últimas décadas têm trazido à Medicina Perinatal novas técnicas, como a amniocentese, a cordocentese, a possibilidade de transfusão intra-uterina e a tipagem do grupo sanguíneo fetal (por PCR do DNA de células fetais), que melhoraram o prognóstico em caso de isoimunização. Contudo, são técnicas dispendiosas, invasivas, com morbilidade fetal não negligenciável. Por isso, e apesar dos meios diagnósticos e terapêuticos já disponíveis, a profilaxia da isoimunização continua a resultar melhor que o seu tratamento.

Ao longo deste artigo é revista a conduta actualmente preconizada para a profilaxia da isoimunização da grávida RhD negativa.

### A ISOIMUNIZAÇÃO RhD

Os antígenos do sistema Rh exprimem-se nos eritrócitos fetais desde as 6 semanas gestacionais<sup>5</sup>, estando bem documentada na literatura casos de hemorragia transplacentar nesta idade gestacional. Numa mulher RhD negativa (e imunocompetente), basta o contacto com 0,1 ml de sangue RhD+ para iniciar a sua sensibilização.

Exactamente pela precocidade da expressão antigénica e pelo pequeno volume de sangue necessário à resposta imunológica, é que se compreende como a isoimunização se pode dar desde tão cedo numa gravidez.

Durante a gravidez e parto há passagem de eritrócitos fetais para a circulação materna em cerca de 75% de todas as gravidezes<sup>6,7</sup>. Nas grávidas RhD negativas estas situações têm o risco acrescido de sensibilização ao antígeno RhD.

O risco de hemorragia transplacentar depende do volume de sangue envolvido na circulação placentar e da integridade do sistema circulatório materno-fetal. O volume sanguíneo da circulação feto-materna aumenta progressivamente ao longo da gravidez. A este aumento de volume está associado um aumento de risco de hemorragias feto-maternas espontâneas, nem sempre associados a episódios clinicamente identificáveis (hemorragia *silenciosa*).<sup>6</sup>

A integridade da circulação materno-fetal pode ser afec-

tada sempre que existam: descolamento do trofoblasto ou da placenta, técnicas invasivas da circulação feto-materna (amniocentese, cordocentese, biopsia das vilosidades coriônicas), cesariana, curetagem uterina e manobras de versão externa.

A entrada em circulação dos eritrócitos RhD+ desencadeia a resposta imune primária. Ela desenvolve-se ao longo de semanas e é predominantemente constituída por IgM, que não atravessa a placenta. A resposta secundária desencadeia-se após uma nova exposição de antígeno (mínima), desenvolve-se em dias, e é constituída por IgG que atravessa a placenta<sup>8</sup>.

A isoimunização anti-D não provoca qualquer quadro clínico materno. As consequências, inteiramente fetais, devem-se à hemólise extra-vascular dos eritrócitos fetais. No feto pode originar anemia, hiperbilirrubinémia, hepatoesplenomegália (por aumento da eritropoiese extramedular e por congestão vascular) com hipoalbuminémia e ascite. A hidrósia fetal é o estágio final de insuficiência cardíaca hipervolémica (pela anemia) associada a hipoalbuminémia. No recém-nascido, a anemia e a hiperbilirrubinémia podem justificar (dependendo da gravidade do quadro) fototerapia, transfusão eritrocitária ou até transfusão-permuta (clínicamente conhecida como exsanguíneo-transfusão).

### A QUANTIFICAÇÃO DA HEMORRAGIA TRANSPLACENTAR

O sucesso da imunoprofilaxia está directamente relacionado com a capacidade de reconhecer e quantificar os episódios de hemorragia transplacentar.

Classicamente tem sido utilizado para este fim o Teste de Kleihauer ou de eluição-ácida, que determina a proporção de hemoglobina fetal em circulação materna. Trata-se de um teste barato e de fácil realização. Porém, é apenas semi-quantitativo e com fraca reprodutibilidade. Algumas situações maternas como por exemplo a persistência da HbF, a drepanocitose e a  $\beta$ -talassémia, se não forem previamente diagnosticadas e tomadas em consideração, implicam uma sobrevalorização dos resultados<sup>9</sup>.

Por outro lado, este teste é dirigido aos eritrócitos fetais, sem distinção RhD. Ou seja, são quantificados os eritrócitos fetais mesmo que RhD negativos.

Apesar destas limitações, o teste não deve ser abandonado, tal como defendem vários autores. Quando não é possível utilizar técnicas mais sofisticadas, os resultados (devidamente integrados na clínica) constituem a única forma de confirmar e quantificar a hemorragia transplacentar<sup>10-12</sup>.

Para além do Teste de Kleihauer, as técnicas de imunofluorescência têm sido utilizadas para a quantificação

de eritrócitos RhD positivos em circulação materna. Apesar de mais específicas, são dispendiosas e exigem material que não está actualmente disponível na maior parte dos laboratórios.

### A SUPRESSÃO DA IMUNIZAÇÃO

Em 1960, Lilley demonstrou que a imunização RhD podia ser prevenida pela administração passiva de imunoglobulina anti-D.

Na prática clínica passou a ser utilizada esta imunoglobulina nas situações em que existe risco de hemorragia feto-materna. Quanto mais próxima da entrada dos eritrócitos fetais RhD positivos for a sua administração, maior é o efeito protector obtido. Experimentalmente verificou-se que o efeito máximo dá-se quando administrada nas primeiras 72 horas. Alguns estudos apontam para algum benefício na administração até aos primeiros quinze dias<sup>13</sup>.

Actualmente sabe-se que esta administração apenas suprime a resposta imunitária primária, não tendo qualquer efeito nos indivíduos em que a imunização está já estabelecida (razão porque não está indicada a sua administração nas mulheres já sensibilizadas).

O mecanismo responsável pela supressão da resposta primária não está ainda completamente esclarecido. Actualmente são aceites como prováveis as seguintes explicações<sup>13,14</sup>:

- A supressão (*down-regulation*) das células B especificamente produtoras de anti-D é mediada pela ligação do receptor Fc da IgG passiva e dos eritrócitos RhD positivos fetais. Este parece constituir o fenómeno essencial subjacente à imunoprofilaxia.

- A clearance e destruição (a nível esplénico) dos eritrócitos RhD+ aos quais se ligou a IgG anti-D, contribuem também para o efeito obtido com a imunoprofilaxia. Isto porque diminuem o número de células RhD+ disponíveis para a apresentação antigénica.

A imunoglobulina anti-D pode ser administrada por via I.M. ou E.V., diferindo entre si na facilidade de administração e na velocidade com que se atingem os picos séricos. Na prática, a maioria dos países utiliza a via intra-muscular, pela facilidade de administração e porque os vários estudos feitos não mostraram quaisquer diferenças na eficácia da protecção auferida.

A imunoglobulina tem uma semi-vida de 21 dias, mas pode manter-se em circulação em titulações mínimas durante períodos superiores.

Existem várias formulações comerciais disponíveis, sendo a dose de 300 µg (1500 UI de Ig) a única comercializada actualmente em Portugal.

É geralmente aceite que para suprimir 2 ml de sangue RhD+ são necessários aproximadamente 20 µg de imunoglobulina anti-D (100 IU). Ou seja, a dose de 300 µg de anti-D habitualmente utilizada em Portugal “neutraliza” aproximadamente 30 ml de sangue RhD+.

O risco de transmissão de infecções virais (como já aconteceu no passado) em hemoderivados está hoje em dia muito reduzido, atendendo aos cuidados na sua preparação. Alguns autores consideram este risco quase nulo. Em certeza pode-se dizer que o risco de infecção com imunoglobulina anti-D é igual ao da utilização de qualquer outro hemoderivado.

### ESQUEMA DE CONDUTA AO LONGO DA GRAVIDEZ

Vários Países têm consensos nacionais quanto ao esquema de imunoprofilaxia. Este facto permite a padronização de actuação, para além de racionalizar o uso de imunoglobulina, que é um *bem finito*.

#### 1. Vigilância serológica durante a gravidez:

No início da gravidez, ou idealmente numa consulta pré-concepcional, todas as mulheres devem realizar uma tipagem do grupo sanguíneo e pesquisa de aglutininas irregulares (P.A.I.). Apesar deste artigo abordar apenas a isoimunização RhD, a verdade é que podem ser encontrados outros anticorpos (com importância clínica variável) e devem portanto ser pesquisados numa primeira consulta.

As mulheres quando RhD negativas devem ser informadas das implicações em termos de sensibilização e da importância de realizarem imunoprofilaxia. Neste caso o parceiro deve ser tipado, devendo a grávida proceder à imunoprofilaxia se existir incompatibilidade RhD entre eles.

Na grávida RhD negativa, a P.A.I. / T. Coombs indirecto (se a P.A.I. inicial for negativo) deve ser repetido mensalmente a partir do segundo trimestre.

Nas grávidas que receberam imunoglobulina anti-D durante o terceiro trimestre não é necessário repetir por rotina o teste de Coombs indirecto<sup>15</sup>.

#### 2. Administração de imunoglobulina anti-D

Deve ser administrada na sequência de qualquer evento com risco de hemorragia transplacentar. Tal como já ficou dito, a ideia central da profilaxia é a de reconhecer e quantificar a hemorragia em causa. Por isso, e sempre que há dúvida na administração, pode e deve ser utilizado um T. de Kleihauer para orientar a conduta.

##### a) - Aborto espontâneo, aborto provocado, GEU

Estão bem documentadas na literatura casos de hemorragia transplacentar a partir das seis semanas gestacionais e mesmo no caso de gravidez extra-uterina<sup>16-18</sup>. No caso de aborto espontâneo do primeiro trimestre o risco estimado de isoimunização é de 4-5 %. No caso de existir esvazi-

amento instrumental o risco é superior<sup>1</sup>.

**Todas as mulheres Rh-, não imunizadas, que tiveram um aborto induzido ou espontâneo deverão fazer Ig anti-D.**

*Dose* - Será determinada pela idade gestacional. Se a gravidez terminar antes das 13 semanas de gestação, uma dose de 50 µg será suficiente para proteger contra o pequeno volume de sangue fetal (< 2,5 ml) do primeiro trimestre<sup>19,20</sup>. Após as 13 semanas deverá ser administrada uma dose de 300 µg. Nestes critérios estão incluídos os casos de gravidez extra-uterina. Em Portugal não existe actualmente comercializada a dose de 50 µg. Pode ser administrada a dose de 300 µg (a única questão que existe é a de “desperdício” de imunoglobulina).

Quando há dúvida na dose a ser administrada (por incerteza da idade gestacional), deve ser realizado um teste de Kleihauer.

*b) - Técnicas Invasivas da circulação fetal (amniocentese, cordocentese, biopsia das vilosidades coriônicas)*

Qualquer técnica que afecte a integridade da circulação feto-materna pode desencadear uma hemorragia transplacentar. No caso da biopsia das vilosidades coriônicas o risco de hemorragia é de 14%. No caso da amniocentese varia entre 7-15%, sendo maior no caso de punções transplacentares. Para a cordocentese não está quantificado o risco<sup>19</sup>.

Toda a grávida RhD negativa deve fazer previamente um teste de Coombs indirecto. Se o resultado for negativo, deverá receber uma dose de imunoglobulina anti-D.

Toda a grávida que realizou imunoglobulina nesta situação continua a ser candidata à administração de imunoprofilaxia em situações de risco ou profilaticamente no início do terceiro trimestre (ver alínea d).

*c) - Hemorragias da Gravidez*

Nas situações de hemorragia da gravidez a dose de Ig anti-D deverá ser aferida à idade gestacional, recorrendo-se ao teste de Kleihauer sempre que haja dúvida na dose a administrar ou quando existem vários episódios de hemorragia.

Durante o primeiro trimestre sempre que existe uma hemorragia abundante ou repetida (mesmo numa gravidez viável) deverá ser administrada imunoprofilaxia<sup>15,18-20</sup>. Não existem dados na literatura que demonstrem a vantagem de administração de imunoglobulina quando se trata de uma hemorragia escassa. Antes das 13 semanas será suficiente uma dose de 50 µg, depois deste tempo de gestação deverão ser administrados 300 µg.

No caso de hemorragia no 2º e 3º trimestres, particularmente quando significativa, associada a descolamento da placenta ou placenta prévia, deve ser

realizado um teste de Kleihauer. A dose de Ig anti-D depende do resultado do teste (não esquecendo que em certas situações a dose standard pode não ser suficiente).

*d) - Profilaxia às 28 semanas*

No caso de isoimunização antenatal, 90% dos casos ficam a dever-se a episódios de hemorragia transplacentar no terceiro trimestre, sendo que a maioria destes episódios são clinicamente silenciosos. Estas situações correspondem a 1-2% das isoimunizações nas mulheres RhD negativas<sup>19,20</sup>. É baseado nestes factos que está proposta a administração de uma dose profilática no início do terceiro trimestre, cujo objectivo é exactamente proteger nestas situações.

**As mulheres Rh- não imunizadas deverão receber Ig anti-D profilática na dose de 300 µg às 28 semanas de gestação.**

Antes da administração a grávida deverá realizar sempre um teste de Coombs indirecto. Isto porque a administração de imunoglobulina anti-D em mulheres previamente sensibilizadas aumenta a gravidade da isoimunização (aumenta o número de anticorpos que atravessando a placenta produzem hemólise dos eritrócitos fetais).

Uma mulher Rh negativa que não tenha anti-D mas que seja positiva para outros anticorpos continua a ser candidata à profilaxia com imunoglobulina.

Mesmo após as 28 semanas, desde que a mulher não esteja sensibilizada, mantém-se a vantagem da sua administração. Isto porque o risco de hemorragia transplacentar aumenta progressivamente com a idade gestacional.

*e) - Morte intra-uterina*

A administração deverá ser feita pós-parto, qualquer que seja a idade gestacional, se o recém-nascido for RhD positivo. No entanto, quando o momento da morte fetal é desconhecido ou quando se prevê que o intervalo de tempo entre o momento provável da morte fetal e o parto seja superior a 72 horas a administração deverá ser feita imediatamente. Nos casos em que por maceração do nadomorto não seja possível a determinação do seu grupo sanguíneo deverá proceder-se sempre á administração de imunoglobulina<sup>19,20</sup>.

*f) - Administração pós-parto*

A Ig anti-D deverá ser administrada às mães Rh- o mais cedo possível no pós-parto (nas 72 horas seguintes, a não ser que a mulher esteja imunizada ao antigénio D), logo que a análise do sangue do cordão revele que o recém-nascido é Rh+. A dose administrada será de 300 µg. Estão também incluídas as mulheres que receberam imunoprofilaxia durante o terceiro trimestre.

Na ausência de confirmação do grupo de sangue do

recém-nascido, a puérpera de risco deverá igualmente fazer Ig anti-D, preferencialmente até 72 horas pós-parto, podendo no entanto fazê-la até duas semanas após o parto. A profilaxia adiada poderá não ser eficaz (mas deve ser feita)<sup>13</sup>.

Se houver dúvida sobre a quantidade de Ig anti-D a ser administrada, deverá ser realizado um teste de Kleihauer para cálculo da hemorragia transplacentar:

- Uma dose de 300 µg se hemorragia feto-materna ≤ 25 ml.
- Duas doses de 300 µg se hemorragia feto-materna > 25 ml < 50 ml.
- (300 µg de Ig anti-D protege contra cerca de 30 ml de sangue fetal na circulação materna).

Em cerca de 0,3 % dos partos a hemorragia feto-materna é superior a 30 ml. Isto é mais frequente nas seguintes situações: placenta prévia, descolamento prematuro da placenta, cesariana, manipulação intra-uterina ou dequitação manual. Nestes casos dever-se-ia realizar sempre um teste de Kleihauer.

As mulheres com isoimunização não têm vantagem em realizar imunoprofilaxia.

### O antígeno D fraco

As mulheres portadoras desta variante, (anteriormente denominada Du) devem ser tratadas como **RhD negativas** (ao contrário do que sucedia anteriormente).

Durante muito tempo foi interpretada como uma expressão quantitativamente inferior de antígeno D. Estudos recentes mostram que pode corresponder a um antígeno qualitativamente diferente, estando descritos casos de isoimunização nessas situações<sup>1,22,23</sup>.

### A QUESTÃO ECONÓMICA

É impossível falar deste tema sem abordar a questão económica que em termos de Saúde Pública implica a profilaxia antenatal sistemática às 28 semanas a todas as grávidas RhD negativas. Tem sido salientado que talvez os gastos envolvidos não justifiquem os benefícios reais desta medida. Existem actualmente na literatura estudos que mostram uma diminuição estatisticamente significativa do número de isoimunizações nas populações em que é feita este tipo de profilaxia sistemática. Nos E.U.A e Canadá, onde a profilaxia antenatal se faz desde 1975, a taxa de isoimunizações é de 0,2%, significativamente inferior à taxa de isoimunização em países em que ela passou a ser feita mais recentemente – por ex. a Inglaterra que tem uma taxa de 1,8%.

Os vários estudos existentes diferem quanto às variáveis analisadas (custos por imunização prevenida,

custo por doença hemolítica prevenida, custo por vida salva, custo por vida salva/ano...). Os dois mais importantes estudos realizados<sup>24,25</sup>, estimaram ser economicamente rentável o custo da profilaxia antenatal universal das mulheres RhD negativas, quando comparado com o custo adicional de vigiar e tratar os casos de isoimunização que o mesmo programa prevenia.

Em Portugal existem directivas das Direcções Regionais de Saúde no sentido de que a profilaxia seja feita a todas as grávidas RhD negativas às 28 semanas.

### CONCLUSÃO

A isoimunização RhD é uma patologia com grande morbidade e mortalidade fetal. Está largamente demonstrada a eficácia da imunoprofilaxia na prevenção desta situação. Contudo, continua a não ser feita adequadamente. Importa reconhecê-lo, tal como outros Países o fizeram, para que se possa investir seriamente num protocolo uniformizado a nível Nacional.

### BIBLIOGRAFIA

1. HUGHES RG et al: Causes and clinical consequences of Rhesus D haemolytic disease of the newborn: a study of a Scottish population, 1985-1990 Br JOG 1994; vol 101:297-300
2. MCSWEENEY E, et al: An audit of anti-D sensitisation in Yorkshire Br JOG 1998, 105: 1091-1094
3. PORTMANN C et al: Antecedents to and outcomes of RhD Isoimmunization: Mater Mothers Hospital, Brisbane, 1988-1995 Aust. NZJOG 1997;37:1-12
4. VICENTE L, PINTO G, COHEN A, ALEGRIA A, SERRANO F, SOARES C, GASPAS G: Fetal RhD isoimmunization: are we missing something? poster apresentado no XVII European Congress of Perinatal Medicine Junho, 2000
5. CHOWN B: On a search for Rhesus antibodies in very young foetuses. Arch Dis. Child 1955;30:232-233
6. BOWMAN JM, POLLOCK JM, PENSON LE: Fetomaternal transplacental haemorrhage, during pregnancy and after delivery. Vox Sang 1986;51:117
7. SZABÓ I, PAPP Z: Fetomaternal transfusion: state of the art The Clinical Care of the fetus as a patient. Ed Chervenak, F.A. and Kurjak, A Parthenon Publishing 1999
8. BOWMAN JM: Antenatal Suppression of Rh alloimmunization Clinical Obs Gyn 1991, vol34; 2 296-303
9. LETSKY EA, DE SILVA M: Preventing Rh immunization BMJ 1994;309:213-214
10. BALFOUR RP, NAPIER JAF: Value of Kleihauer test BMJ 1994;309:1020-1021
11. LOVE EM, GREER IA: Kleihauer testing need not be abandoned BMJ 1994;309:805
12. BROMILOW I, DUGUID JKM, WALKINSHAW S: Lesson of the week: Importance of accurate assessment of fetomaternal haemorrhage after late abortions BMJ 1996;313:1200-1201
13. KUMPEL BM: On the mechanism of tolerance to the RhD antigen mediated by passive anti-D (RhD prophylaxis) Immunology Letters 2002, 82:67-73

14. KUMPEL BM, ELSON CJ: Mechanism of anti-D-mediated immune suppression- a paradox awaiting resolution?" Trends in Immunology 2001; 22(1):26-31
15. ROBSON SC, LEE D, URBANIAK S: Anti-D immunoglobulin in RhD prophylaxis BJOG 1998, vol.105:129-134
16. CRESPIGNY L, DAVISON G: Anti-D administration in early pregnancy-Time for a new protocol Aust NZ J Obs Gynec 1995;35:4:385
17. KRAUSE HG, GOH JTW: Positive kleihæur result following an ectopic pregnancy Aust NZ J Obs Gynec 1996;36:3:324
18. SLAMANI JS, BRESCU MCO: Faut-il toujours faire des gammaglobulines anti-D en cas de fausses-couches spontanées chez une patiente rhésus négatif? JOBGYN 1997;6:5-9
19. ACOG: Prevention of Rh D Alloimmunization. Clinical management for Obstetrician-Gynecologists practice bulletin 1999;4
20. Recommendations for the use of anti-d immunoglobulin for rh prophylaxis. Guidelines. Joint working group of British Blood Transfusion Society and the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Transfusion Med 1999; 9:93-97
21. FOX R: RhD negative women who have intrauterine death may need anti-D immunoglobulin BMJ 1998;316:1164-1165
22. WAGNER FF et al: Weak D alleles express distinct phenotype Blood 2000, vol.95; 8:2699-2708
23. AVENT ND et al: Evidence of genetic diversity underlying RhD-Weak D ( $D^u$ ), and Partial D Phenotypes as determined by multiplex polymerase chain reaction analysis of the RHD Gene Blood 1997, vol. 89,7:2568-2577
24. BASKETT TF, PARSONS ML: Prevention of RhD alloimmunization: a cost-benefit analysis. Can Med Assoc J 1990; 142:337-339
25. MAAS DHA: Klinische aspecte der antenatalen Rhesus-prophylaxe. Transfusionsmedizin 1992; 30:425-430