

3.6.3 Rh-Inkompatibilität

► **Konstellation, Epidemiologie.** ► Abb. 3.3 fasst das Vorgehen der Rh-Prophylaxe Anti D als Übersicht zusammen.

Die Konstellation Rh-negative Mutter und Rh-positiver Vater kommt in Europa in ca. 12,5% der Schwangerschaften vor. 60% der Väter sind heterozygot, 40% homozygot [117]. Da nur die Hälfte der heterozygoten Väter das Rhesus-D-Gen auf ihr Kind vererbt, liegt die Inzidenz der Konstellation Rh-negative Mutter/Rh-positives Kind bei 8,5% [117].

Vor Einführung der Anti-D-Prophylaxe lag die Prävalenz von klinisch fassbaren Rhesusantikörpern bei 0,5–1% in der weiblichen Bevölkerung. Im 2. und 3. Trimenon kommt es spontan (ohne Anti-D-Prophylaxe) in ca. 1% der Schwangerschaften zu einer Sensibilisierung [160]:

- In 25–35% der Fälle problemlose Schwangerschaft, neonatale Anämie und Hyperbilirubinämie.
- In 20–25% der Fälle kommt es bereits in der Schwangerschaft zur fetalen Anämie durch verstärkten Zellabbau und somit zum Anstieg des indirekten Bilirubins im Fruchtwasser. Bei ausgeprägter Anämie entwickelt sich eine Herzinsuffizienz mit Hydrops fetalis mit der Folge des intrauterinen Fruchttods oder schwerer geistiger und körperlicher Behinderung des Kindes.

Sensibilisierungsrisiken

- Schwangerschaft/Geburt eines Rh(D)-positiven Kindes
- spontaner/therapeutischer Abort
- Extrauterin gravidität oder Blasenmole
- transplazentare Blutung verursacht durch Hämorrhagien vor der Geburt
- invasive Pränataldiagnostik/-therapie:
 - Amniozentese, Chorionzottenbiopsie
 - Eingriff, der zu einer Einschwemmung von Erythrozyten des Fetus in den Kreislauf der Mutter führen kann
 - Bauchtrauma, Unfall
 - Wendung/Wendungsversuch aus Beckenendlage

Prophylaxe

Merke

Prophylaxe der Rh(D)-Immunisierung bei Rh(D)-negativen Patientinnen durch Anti-D-Immunglobulingabe bei/nach jeder Risikosituation, in der 28. SSW bzw. alle 12 Wochen nach einer Prophylaxe sowie nach Geburt eines Rh-positiven Kindes.

- Die Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie) [90] und das Transfusionsgesetz der BRD [91] sind zu beachten.

- Im Fall der postpartalen Prophylaxe wird das Produkt der Mutter verabreicht. Es soll nicht dem Neugeborenen verabreicht werden.
- Das Produkt ist weder für die Anwendung bei Rh(D)-positiven Patientinnen vorgesehen noch bei Frauen, die bereits gegen Rh(D)-Antigen sensibilisiert wurden.
- Die intramuskuläre Injektion ist bei schwerer Thrombozytopenie oder anderen Störungen des Gerinnungssystems kontraindiziert.
- Aufklärung der Schwangeren über die Rh-Prophylaxe (► Tab. 3.19) mit hierfür geeignetem Aufklärungsbogen, Patientin erhält eine Kopie; Archivierung in der Patientenakte.
- Die Rh-Prophylaxe sollte möglichst sofort, spätestens jedoch 72 h nach einem entsprechenden Ereignis appliziert werden. Falls die Gabe versäumt wurde, soll sie so bald wie möglich nachgeholt werden, möglichst i. v. Applikation.
- Die Rh(D)-Prophylaxe wird bei Rh(D)-negativen Schwangeren und unauffälligem Antikörpersuchtest (Abnahme bei Bekanntwerden der SS und in der 24.–27. SSW) auch ohne ein entsprechendes Ereignis in der 28. SSW verabreicht. AK-Suchtest immer vor der Rhesusprophylaxe abnehmen!
- Bei bereits im SS-Verlauf erfolgter Rh-Prophylaxe (z. B. nach Amniozentese oder Blutung) wird die nächste Rh-Prophylaxe bei einem erneuten Ereignis oder spätestens nach/alle 12 Wochen appliziert.
- Die Rh(D)-Prophylaxe wird bei Rh(D)-negativen Müttern nach Geburt eines Rh(D)-positiven Kindes verabreicht:
 - Bereits bei der Geburt werden aus der Nabelschnur des Neugeborenen 5 ml EDTA-Blut zur Blutgruppen-/Rh-Bestimmung abgenommen.
 - Bei bekanntem positivem Anti-D-AK-Titer der Mutter wird ein aktueller Anti-D-AK-Titer bestimmt, falls dieser nun negativ ist, ist die Anti-D-Gabe erforderlich.
- Rh(weak D)- oder Rh(D variant)-Neugeborene werden wie Rh(D)-positiv behandelt und die Mutter erhält eine Rh-Prophylaxe.

► **Fetomaternale Hämorrhagie.** Wenn eine fetomaternale Hämorrhagie > 4 ml (bei 0,7% bis 0,8% der Frauen), z. B. bei fetaler/neonataler Anämie oder intrauterinem fetalem Tod vermutet wird, sollte das Volumen der fetomaternalen Transfusion abgeschätzt werden (Kleihauer-Betke-Test).

- Formel nach Mollison [117]:
Geschätzte Menge der fetomaternalen Transfusion in ml = $1,8 \times \text{gemessene Fetalzellen in } \% \times 1,22 \times 1,09$
- Gabe zusätzlicher Mengen Anti-D: 50 IE bzw. 10 µg Anti-D binden 0,5 ml fetale Erythrozyten bzw. 1 ml Fetalblut
- Bsp.: 1 Amp. Rhophylac bindet ca. 30 ml fetales Blut.
- Applikation je nach Produkt i. m. oder i. v. möglich, bei fetomaternaler Transfusion ist die i. v. Gabe zu bevorzugen.

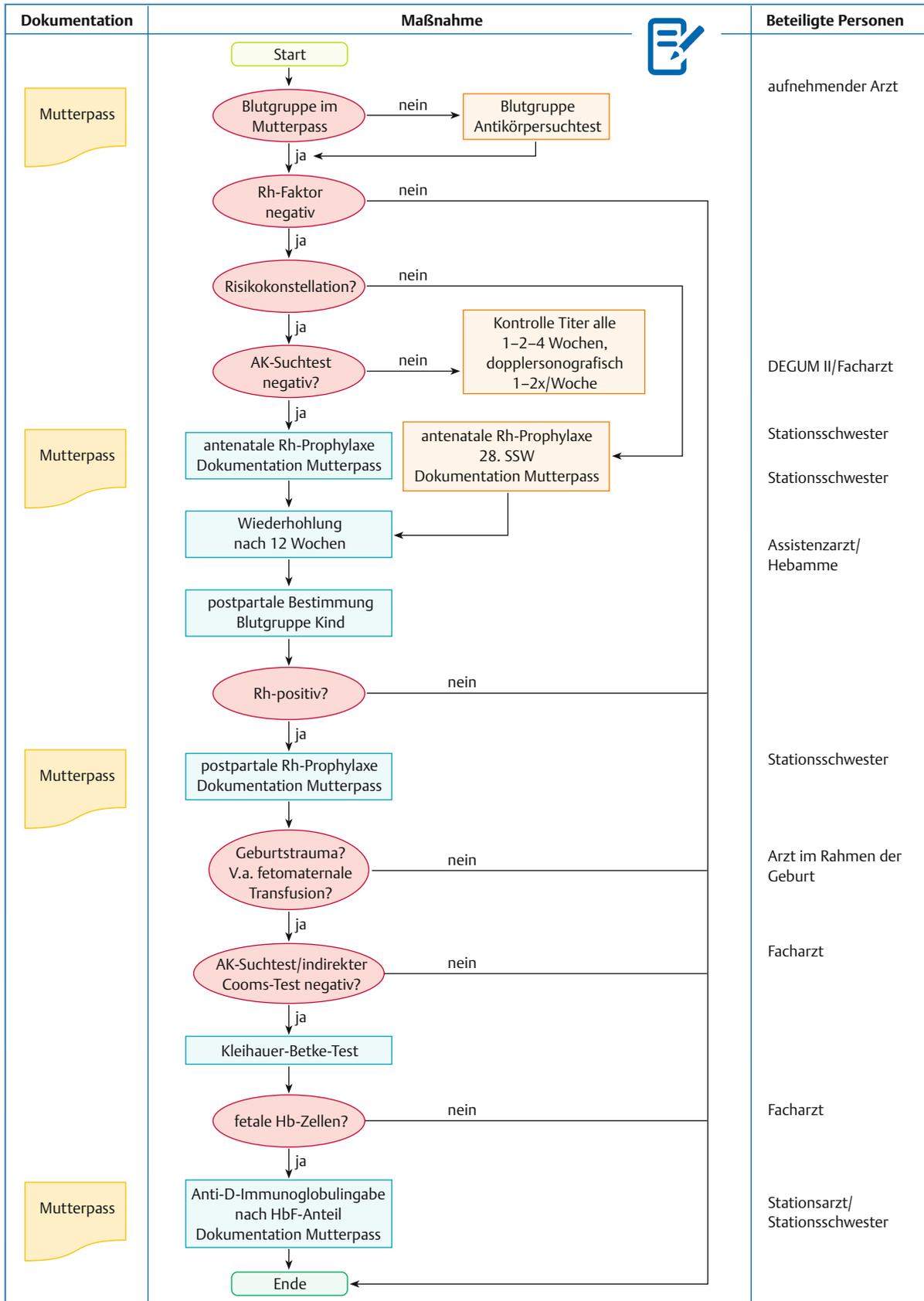


Abb. 3.3 Workflow zur Rh-Prophylaxe.

Tab. 3.19 Aufklärung der Schwangeren über die Rh-Prophylaxe (Quelle: [92]).

Aufklärung über
Ziel
<ul style="list-style-type: none"> • Vermeidung einer Rh(D)-Immunisierung gegen Rh-positive Erythrozyten in Rh(D)-negativen Frauen
Risiken
<ul style="list-style-type: none"> • Überempfindlichkeit gegen einen der Inhaltsstoffe des Arzneimittels • Überempfindlichkeit gegen Immunglobuline vom Menschen • Allergische/allergoide Reaktion • Anaphylaktoide Reaktionen, besonders bei IgA-Antikörper-Mangel • Blutdruckabfall • Virussicherheit: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Übertragung von Erregern bei der Anwendung von aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Arzneimitteln kann nicht vollständig ausgeschlossen werden; dies gilt auch für bisher unbekannt Viren und andere Pathogene ◦ Aufgrund von klinischen Erfahrungen kann davon ausgegangen werden, dass bei der Verabreichung von Immunglobulinen keine Übertragung von Hepatitis A oder Parvovirus B19 erfolgt
Auswirkung auf serologische Untersuchungen
<ul style="list-style-type: none"> • Nach der Injektion von Immunglobulinen kann es durch einen vorübergehenden Anstieg der verschiedenen, passiv übertragenen Antikörper in das Blut des Patienten zu irreführenden positiven Testergebnissen bei serologischen Untersuchungen kommen • Die passive Übertragung von Antikörpern gegen Erythrozytenantigene, z. B. A, B und D kann einige serologische Tests, z. B. den Coombs-Test, besonders bei Rh(D)-positiven Neugeborenen, deren Mütter eine präpartale Prophylaxe erhalten haben, verfälschen

- Der Kleihauer-Betke-Test sollte bei V. a. fetomaternalen Transfusion 48 h nach i. v. bzw. 72 h nach i. m. Gabe wiederholt werden.
- siehe hierzu auch ▶ Abb. 3.3



Merke

Aufklärung erforderlich. Die Gabe und Applikationsart muss in der Patientenakte und im Mutterpass unter Angabe der Ch.B.-Nr. dokumentiert werden (Datum, Uhrzeit, Kürzel).

Vorgehen bei positivem Anti-D-Antikörper-Titer

- ▶ Abb. 3.4 zeigt eine Ergänzung zum Mutterpass bei gehäuften Antikörperbestimmungen.
- ▶ **Manuelle Titerbestimmung**
 - Im hämatologischen Labor anrufen und Blutprobe persönlich anmelden!
 - Der Röhrchentest ist genauer und sollte bei positivem AK-Titer zur Verlaufskontrolle durchgeführt werden.
 - Bei Anti-D-AK-Titern < 16 (Röhrchentest) ist eine transfusionspflichtige fetale Anämie sehr selten.



<p>Antikörper-Suchtest-Kontrolle</p> <p>Anti- _____ positiv, Titer 1: _____</p> <p>Datum der Untersuchung: _____</p> <p>Stempel und Unterschrift: _____</p>	<p>Antikörper-Suchtest-Kontrolle</p> <p>Anti- _____ positiv, Titer 1: _____</p> <p>Datum der Untersuchung: _____</p> <p>Stempel und Unterschrift: _____</p>
<p>Antikörper-Suchtest-Kontrolle</p> <p>Anti- _____ positiv, Titer 1: _____</p> <p>Datum der Untersuchung: _____</p> <p>Stempel und Unterschrift: _____</p>	<p>Antikörper-Suchtest-Kontrolle</p> <p>Anti- _____ positiv, Titer 1: _____</p> <p>Datum der Untersuchung: _____</p> <p>Stempel und Unterschrift: _____</p>

Abb. 3.4 Anlage zum Mutterpass zur Dokumentation häufiger Antikörperbestimmungen.

- Bei Anti-D-AK-Titern ≥ 16 (Röhrchentest) ist eine fetale Anämie möglich.
- Positive Antikörpertiter müssen regelmäßig kontrolliert werden, AK-Titer korrelieren *nicht* mit dem Grad der Anämie; Kontrollen:
 - 4-wöchige Intervalle bei einem Anti-D-AK-Titer $< 1 : 8$ (Röhrchentest)
 - 2-wöchige Intervalle bei einem Anti-D-AK-Titer $\geq 1 : 8$ (Röhrchentest)
 - 1-wöchige Intervalle bei Anti-D-AK-Titeranstieg um 2 Stufen oder Titer $\geq 1 : 16$ im 2. Trimenon bzw. $\geq 1 : 32$ im 3. Trimenon (Röhrchentest)
 - Bei Punktion durch Vorderwandplazenta kommt es in 30% der Fälle zur AK-Boosterung \rightarrow engmaschige Kontrollen durchführen.



Merke

Die in der normalen Mutterschaftsvorsorge üblichen AK-Suchtests am Beginn der Schwangerschaft und mit 28 SSW sind bei positivem AK-Titer nicht ausreichend. Bei auffälligen oder ansteigenden Antikörpertitern Überweisung an ein Perinatalzentrum zur weiteren Diagnostik/Therapie (► Abb. 3.5).

- **Heterozygotendiagnostik beim Vater**
- bei positivem Anti-D-AK-Titer parallel zur Titerkontrolle
- homozygot \rightarrow Kind zu 100% Rh-positiv \rightarrow Bestimmung des fetalen Rh-Faktors nicht nötig
- heterozygot \rightarrow Kind zu 50% Rh-positiv \rightarrow Bestimmung des fetalen Rh-Faktors sinnvoll

- **Bestimmung des fetalen Rh-Faktors**
- aus maternalem Blut
 - Analyse freier fetaler DNA [86]
 - Vorteil: vermeidet eine weitere Boosterung des Antikörpertiters
 - Speziallabor, Abnahme in speziellen Sets
 - Nachteil: Test bietet keine 100%ige Sicherheit
 - evtl. Absicherung durch Amniozentese indiziert
- im Rahmen einer Amniozentese, falls eine andere Indikation dazu besteht
- im Rahmen einer Kordozentese zur direkten Bestimmung des fetalen Hb/Transfusion
- bei sicher Rh(D)-negativem Fetus sind außer den üblichen Kontrollen im Rahmen der Vorsorge keine weiteren Kontrollen nötig

3.6.4 Kell-Antikörper

- Anti-Kell-Antikörper können bereits ab einem Titer von $1 : 2$ zu einem Hydrops fetalis führen [119], [155].
- Bei Kell-Antikörpern kommt es zu einer aplastischen Anämie [157], somit sind Vorstufen der Erythrozyten betroffen, es kann auch zur Panzytopenie kommen [100].
- Im Blutbild des Fetus sind nur wenige Retikulozyten nachweisbar.
- **Überwachung.** Siehe hierzu auch Kap. 3.6.7.
- Da die Anämie vor allem durch Suppression der Blutbildung bedingt wird, ist der Bilirubinspiegel im Fruchtwasser kein verlässlicher diagnostischer Parameter für den Grad der fetalen Anämie.
- Die Überwachung erfolgt zunächst durch Dopplersonografie der V_{max} in der A. cerebri media. Bei steigenden Titern oder ansteigender V_{max} in der A. cerebri media sind engmaschige Kontrollen indiziert [87].

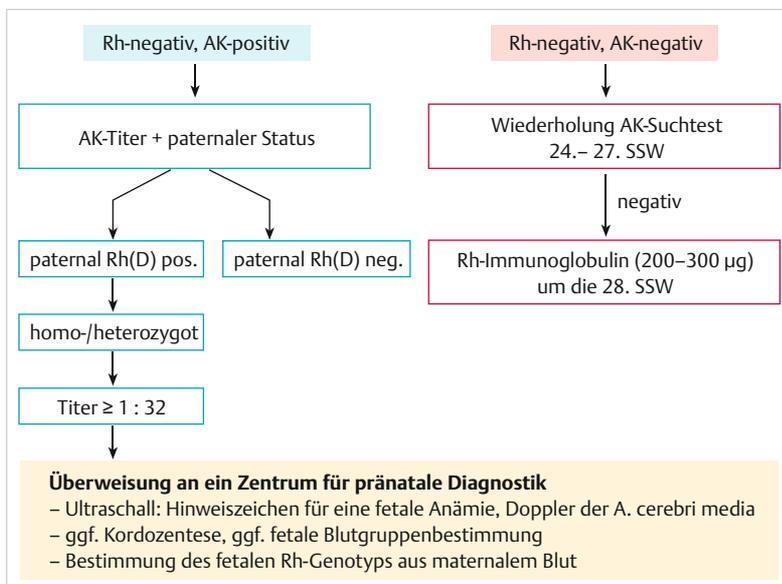


Abb. 3.5 Algorithmus zur AK-Diagnostik bei Rh(D)-negativer Schwangerer (Quelle: [100]).

- Sonografisch auf Zeichen einer Kardiomegalie mit Trikuspidalinsuffizienz sowie eines Hydrops fetalis achten!

Cave

Der Hydrops fetalis ist ein Spätzeichen der fetalen Anämie.



- Engmaschige CTG-Kontrollen, mindestens wöchentlich im 3. Trimenon, bei auffälligen Dopplerwerten alle 1–2–3 Tage.
- Kordozentese und ggf. intrauterine Transfusion bei (V. a.) fetale Anämie.
- < 34 SSW: Lungenreifeinduktion

3.6.5 Fetomaternale Transfusion

Bei V. a. fetale Anämie muss differenzialdiagnostisch an die fetomaternale Transfusion gedacht werden. Durch Verlust von Blutvolumina kommt es beim Fetus zur Anämie

- chronisch-rezidivierend oder
- akut.

► Risikofaktoren

- Blutungen in der Schwangerschaft/Abort
- ektope Schwangerschaft
- invasive Diagnostik/fetale Therapie
- stumpfes Bauchtrauma
- (Versuch) äußere Wendung bei BEL
- (vorzeitige) Wehen – Entbindung
- kann auch ohne entsprechendes Ereignis stattfinden

Klinik

► Chronisch-rezidivierend

- Zeichen des Hydrops fetalis (Spätzeichen der fetalen Anämie!), differenzialdiagnostisch andere Ursachen, z. B. Fehlbildung/Vitium cordis, Parvovirus B-19-Infektion, ausschließen
- Anstieg der V_{\max} in der ACM, bei Werten $\geq 1,5$ MoM (s. ► Abb. 3.6) muss unter der 35. SSW an eine fetale Anämie gedacht werden
- pathologisches/suspektes CTG mit eingengter Oszillation und/oder Bradykardien

► Akut

- pathologisches/suspektes CTG mit eingengter Oszillation und/oder Bradykardien

Diagnostik und Überwachung

► (v. a.) Chronisch-rezidivierende fetomaternale Transfusion. Siehe hierzu auch Kap. 3.6.7.

- Dopplersonografie der V_{\max} in der A. cerebri media
- sonografisch auf Zeichen eines Hydrops fetalis achten (Spätzeichen!)
- engmaschige CTG-Kontrollen, mindestens wöchentlich im 3. Trimenon
- Kordozentese und ggf. intrauterine Transfusion bei (V. a.) fetale Anämie
- Entbindung im Perinatalzentrum nach 34^{0/7} SSW anstreben:
 - bei vaginalem Entbindungsversuch: Dauer-CTG bereits unter Einleitung
 - über Sectio als Alternative aufklären
 - neonatologische Transfusionsbereitschaft herstellen
 - Neonatologe zur Geburt hinzuziehen
- Hb-Bestimmung aus dem Nabelschnurblut
- aus dem Blut der Mutter Bestimmung des HbF durch Kleihauer-Betke-Test oder Durchflusszytometrie

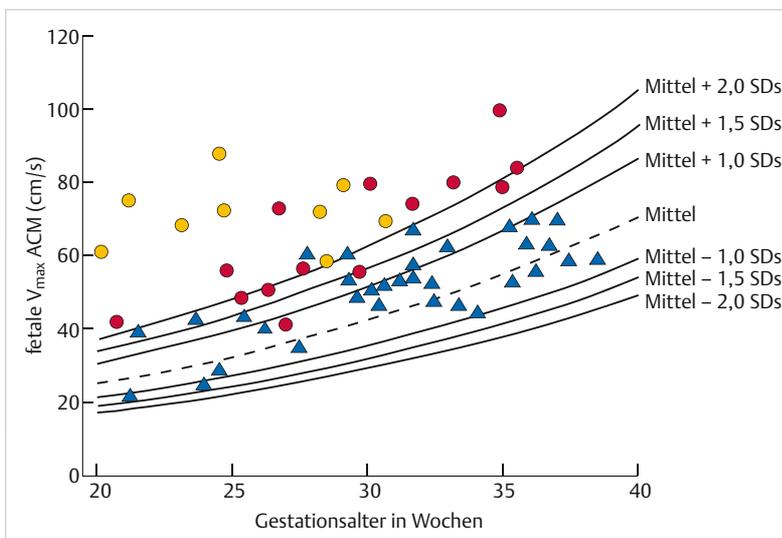


Abb. 3.6 Mittlere Maximalgeschwindigkeit in der A. cerebri media. ACM: A. cerebri media, SD: Standardabweichung (Quelle: [108], [127], [128], [154].)