

Anti-D-Prophylaxe bei RhD-negativen Frauen

Zusammenfassung

In Deutschland leben etwa 7,1 Millionen Mädchen und Frauen, bei denen es durch eine Schwangerschaft, Transfusion oder Transplantation zu einer Bildung von irregulären Antikörpern gegen Erythrozyten kommen kann, weil ihnen das Blutgruppenmerkmal RhD fehlt. Anti-D-Immunglobulin ist ein Medikament, welches für den deutschen Markt aus speziellen Plasmaspenden überwiegend in den USA gewonnen wird und in der Lage ist, als Anti-D-Prophylaxe eine Antikörperbildung zu verhindern. Durch die Einführung der prä- und postpartalen Anti-D-Prophylaxe hat die Häufigkeit einer hämolytischen Erkrankung bei Feten und Neugeborenen deutlich abgenommen. Seit Veröffentlichung der überarbeiteten Richtlinie Hämotherapie der Bundesärztekammer kann sowohl die postpartale als auch die präpartale Anti-D-Prophylaxe gezielt, also nach vorheriger Bestimmung des Merkmals RhD beim Kind, erfolgen. Das Beratungsverfahren beim Gemeinsamen Bundesausschuss zur Finanzierung der gezielten pränatalen Anti-D-Prophylaxe durch die gesetzlichen Krankenkassen ist noch nicht abgeschlossen. In dieser Übersichtsarbeit werden die möglichen Auswirkungen einer gezielten und ungezielten präpartalen Anti-D-Prophylaxe gegenüber gestellt.

Summary

In Germany currently about 7.1 million female individuals are at risk of developing irregular red cell antibodies during or after pregnancy, transfusion or transplantation since they lack the RhD antigen. Anti-D-immunoglobulin, which is mainly produced from special plasma donated in the USA for the German market, is able to prevent an anti-D-alloimmunization. Through the introduction of ante- and postnatal anti-D-prophylaxis into clinical routine, the frequency of hemolytic disease of fetus and newborn decreased considerably. Since the publication of the latest German hemotherapy guideline issues by the German Medical Association, targeted anti-D-prophylaxis can be applied after delivery and during pregnancy, respectively. The discussion at the Federal Joint Committee about reimbursement of targeted antenatal prophylaxis by statutory health insurances has not been completed, yet. In this review, possible consequences of targeted and untargeted antenatal anti-D-prophylaxis are discussed.

RHD-SENSIBILISIERUNG

Bei fast allen Frauen in Deutschland wird im Laufe des Lebens durch eine Blutgruppenbestimmung das Rhesus D (Rh)-Merkmal untersucht und ein Antikörpersuchtest durchgeführt. Diese Untersuchung erfolgt gleich nach der Geburt, zu Beginn einer Schwangerschaft, vor operativen Eingriffen vor Bluttransfusionen oder im Rahmen einer Blutspende^{1,2}. Von den ca. 41,9 Mio. Mädchen und Frauen in Deutschland sind etwa 34,8 Mio. (83%) RhD-positiv und 7,1 Mio. (17%) RhD-negativ. Bei ca. 0,4–0,5% der RhD-positiven Frauen ist das RhD-Merkmal mit Antiseren schwächer nachweisbar, molekulargenetisch liegt ein weak D Typ 1, 2 oder 3 vor. Etwa 0,2–0,3% der als RhD-negativ deklarierten Patientinnen sind ebenfalls Träger einer RhD-Variante. Da bei ihnen weak D Typ 1, 2 und 3 nicht nachweisbar ist und damit eine RhD-Sensibilisierung nicht ausgeschlossen werden kann, werden sie als Transfusionsempfängerinnen und Schwangere entsprechend den Empfehlungen für RhD-negative Frauen behandelt^{2,3,4,5}.

Bei den 7,1 Mio. RhD-negativen Mädchen und Frauen besteht die Gefahr einer RhD-Sensibilisierung. Da das Merkmal RhD für ihr Immunsystem fremd ist, kann es zu einer Alloimmunisierung mit der Bildung von Anti-D-

Antikörpern kommen. Eine Voraussetzung hierfür ist der Kontakt des Immunsystems mit RhD-positiven Erythrozyten⁶. Auch Erythrozyten mit einer schwach ausgeprägten RhD-Variante können eine RhD-Sensibilisierung hervorrufen^{7,8}. Eine Immunisierung kann durch RhD-inkompatible Erythrozytentransfusionen, Thrombozytentransfusionen, Schwangerschaften und Transplantationen hervorgerufen werden. Ist der Vater eines Kindes RhD-negativ, besteht die Gefahr einer mütterlichen RhD-Sensibilisierung in der Schwangerschaft nicht. Es kann davon ausgegangen werden, dass in jeder Schwangerschaft fetale Erythrozyten in den mütterlichen Kreislauf übertreten. Jedoch ist für eine RhD-Sensibilisierung eine Mindestmenge fetaler Erythrozyten erforderlich. Im Verlauf einer Schwangerschaft nimmt die Menge übertretender Erythrozyten zu, daher steigt die Gefahr einer RhD-Sensibilisierung ab dem 3. Trimenon deutlich an⁶.

Wie eine Antikörperbildung nach einem Infekt hat eine RhD-Sensibilisierung, z.B. nach einer Entbindung, zunächst einmal keinen Krankheitswert. Die Kenntnis einer RhD-Sensibilisierung ist jedoch für Erythrozytentransfusionen extrem wichtig, daher sollten diese Patientinnen immer einen Notfallpass mit sich führen. Nach einer RhD-Sensibilisierung können RhD-positiv Erythrozytenkonzentrate auch nicht mehr im Notfall transfundiert

werden, es stehen dann nur noch RhD-negative Erythrozytenkonzentrate zur Verfügung².

MORBUS HAEMOLYTICUS NEONATORUM DURCH RHD-INKOMPATIBILITÄT

Wird eine RhD-Sensibilisierung durch die Schwangerschaft mit einem RhD-positiven Kind hervorgerufen, so ist die Gefahr eines schweren Morbus haemolyticus fetalis und neonatorum (MHFN) in der aktuellen Situation gering. Die Bedeutung ändert sich jedoch schlagartig beim Eintritt einer weiteren Schwangerschaft mit einem RhD-positiven Fetus, es kann ein MHFN durch diese RhD-Inkompatibilität entstehen: Durch eine Verstärkung der mütterlichen Antikörperproduktion, einen Übertritt von Anti-D über die Plazenta in den fetalen Kreislauf und Bindung der Antikörper an fetale Erythrozyten kommt es zu einer unterschiedlich stark ausgeprägten Hämolyse fetaler Erythrozyten (**Abbildung 1**). In Deutschland wird jährlich in ca. 300 Fällen die Diagnose Rh-Isoimmunisierung beim Fetus und Neugeborenen (ICD P55.0) gestellt. Darunter können neben den Fällen mit Anti-D auch noch Fälle mit Antikörpern gegen andere Antigene des Rh-Blutgruppensystems erfasst sein⁹.

In 25 bis 35 % der Fälle einer Anti-D-Alloimmunisierung der Mutter kommt es beim Kind zu einer Anämie und

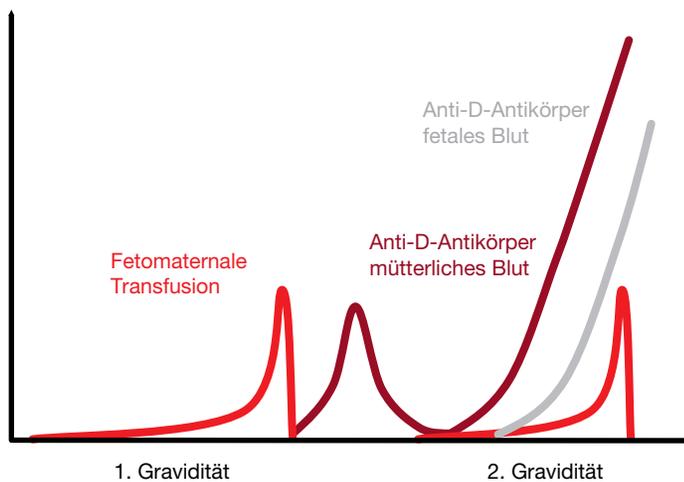


Abbildung 1:

Das Ausmaß einer fetomaternalen Transfusion ist während der Schwangerschaft im 3. Trimenon und unter der Geburt am höchsten. Eine Primärimmunisierung einer RhD-negativen Schwangeren mit einem RhD-positiven Fetus zeigt sich am häufigsten erst nach der Entbindung des ersten Kindes und bleibt ohne einen erneuten Antikörpersuchtest unerkannt. Bei einer weiteren Schwangerschaft mit einem RhD-positiven Fetus kann es schon im ersten Trimenon zu einer Booster-Immunsierung kommen. Mit einer zeitlichen Verzögerung gelangt Anti-D über die Plazentaschranke und ist dann auch im kindlichen Kreislauf nachweisbar.

Hyperbilirubinämie, die zur Vermeidung einer Hirnschädigung mittels Fototherapie behandelt wird und manchmal auch Transfusionen erfordert. Bei weiteren 20 bis 25 % der Feten entwickelt sich bereits beim Fetus eine schwere hämolytische Anämie, die durch Transfusionen über die Nabelschnur behandelt werden kann (**Abbildung 2**)¹⁰. Besteht in einer Schwangerschaft eine RhD-Inkompatibilität, so ist eine intensive Betreuung erforderlich. Diagnostik und Therapie sind komplex und sollten nur von erfahrenen Spezialisten durchgeführt werden. Dank sehr ausgereifter Diagnose- und Behandlungspfade wird jährlich nur 0–1 Todesfall durch MHFN auf Grundlage einer Rh-Inkompatibilität registriert^{6,9}.

Bereits in der Mitte des letzten Jahrhunderts fiel auf, dass bei einer AB0-Majorinkompatibilität zwischen Mutter und Kind eine RhD-Sensibilisierung deutlich seltener auftritt als bei einer AB0-Majorkompatibilität. Natürliche Anti-A- und Anti-B-Antikörper verhindern in vielen Fällen die mütterliche Immunisierung. Eine passive Immunisierung mit Anti-D-Antikörpern hat eine noch deutlichere Wirkung: Durch die Injektion von Anti-D-Immunglobulin wird die Sensibilisierung gegen das Merkmal RhD in den meisten Fällen verhindert, daher wird diese Arzneimittelanwendung als Anti-D-Prophylaxe bezeichnet. Vor Einführung der Anti-D-Prophylaxe kam es bei ca. 4–8 % der Geburten eines RhD-positiven Kindes zu einer Sensibilisierung, während der zweiten Schwangerschaft waren es bis zu 13 %¹¹.

Eine RhD-Sensibilisierung wird verhindert, wenn Antikörper an bereits 20 % der Antigene auf RhD-positiven Erythrozyten gebunden haben. Die genaue Wirkungsweise der Anti-D-Prophylaxe ist noch nicht eindeutig geklärt, es werden folgende drei Hypothesen diskutiert:

1. Die Markierung fetaler Erythrozyten führt zur schnellen Elimination der Erythrozyten durch das mononukleäre Phagozytensystem der Milz, eine spezifische Immunantwort bleibt daher aus.
2. Die mit Antikörpern beladenen Erythrozyten stimulieren T-Suppressorzellen in Milz und Lymphknoten und verhindern über einen negativen Feedback-Mechanismus die Bildung spezifischer Plasmazellen.
3. Neben den spezifischen Anti-D-Antikörpern befinden sich zusätzlich antiidiotypische Antikörper in den Anti-D-Immunglobulin Präparaten und tragen zu einer Suppression der Differenzierung von B- und T-Lymphozyten bei¹².

ANTI-D-IMMUNGLOBULIN

Humanes Anti-D-Immunglobulin zur Anti-D-Prophylaxe wird für den deutschen Markt zu 100 % aus Ländern importiert, die nicht dem Europäischen Wirtschaftsraum (EWR) angehören, der überwiegende Teil der Plasmaspenden wird in den USA entnommen¹³. RhD-negative Spenderinnen und Spender in diesem Programm lassen sich gegen eine meist monetäre Aufwandsentschädigung mit RhD-positiven Fremderythrozyten sensibilisieren, bilden Anti-D und stehen anschließend für eine Plasmaspende zur Verfügung. Aus diesem speziellen humanen Plasma entsteht nach industrieller Plasmaverarbeitung und Virusinaktivierung das Blutprodukt Anti-D-Immunglobulin. In Deutschland wird Anti-D-Immunglobulin von den Arzneimittelherstellern CSL Behring (Rhophylac 300) und Octapharma GmbH (Rhesonativ) vertrieben¹⁴. Zehn Mikrogramm (50 Internationale Einheiten) Anti-D-Immunglobulin reichen aus, um 1 ml RhD-positives Blut zu neutralisieren. Nach der Injektion einer Standarddosis (300 µg) ist Anti-D-Immunglobulin noch über Monate im Blutplasma nachweisbar, die Halbwertszeit beträgt 3–4 Wochen. Es soll, wenn möglich, intramuskulär verabreicht werden, aber auch intravenöse und subkutane Applikationen sind in Ausnahmefällen möglich. Allerdings sind für die letzteren Applikationswege nicht alle Medikamente zugelassen^{15,16}.

Während es in Deutschland keine Möglichkeit gibt, an einem Plasmaphereseprogramm zur Herstellung von Anti-D-Immunglobulin teilzunehmen, können zwei Drittel der benötigten Anti-D-Dosen in den Niederlanden noch mit Hilfe von ca. 400 nationalen, überwiegend weiblichen Spendern hergestellt werden. Überträgt man die Erfahrungen aus den Niederlanden auf die deutsche Bevölkerung, so werden für eine nationale Selbstversorgung Deutschlands ca. 3.000 Spender benötigt, die bereit sind, an einem Anti-D-Immunisierungsprogramm teilzunehmen¹⁷.

Monoklonale Antikörper als Ersatz für die menschliche Quelle von Anti-D-Immunglobulin wurden intensiv über viele Jahre untersucht und mehrfach modifiziert. Bis zum Einsatz in den klinischen Alltag ist es jedoch bisher nicht gekommen¹⁸.

ANTI-D-PROPHYLAXE NACH DER ENTBINDUNG

Das Risiko einer RhD-Sensibilisierung ist kurz vor und unter der Geburt am höchsten¹¹. Innerhalb von 72 Stun-

den nach der Entbindung eines RhD-positiven Kindes müssen daher RhD-negative Frauen eine Standarddosis (300 µg) Anti-D-Immunglobulin erhalten^{1,2}. Die Einführung der Anti-D-Prophylaxe nach der Entbindung eines RhD-positiven Neugeborenen Ende der 60er Jahre (BRD 1967, DDR 1970) hat zu einer deutlichen Reduktion der Sensibilisierungsrate von 4–13 % auf ca. 1 % geführt. Die Anzahl der Fälle mit einer Neugeborenenanämie sind damals um 90 % zurückgegangen^{6,11,19}.

Die Anti-D-Prophylaxe ist auch erforderlich, wenn bei dem Neugeborenen eine RhD-Variante (weak D oder partial D) festgestellt wurde. Manchmal sind im mütterlichen Blut nach einer präpartalen Anti-D-Prophylaxe noch Anti-D-Antikörper nachweisbar, aber auch in diesen Fällen muss die postpartale Prophylaxe verabreicht werden, um einen ausreichenden Schutz zu gewährleisten^{1,2}. Ist bei einer Frau hingegen bei der Entbindung eine Anti-D-Immunisierung bekannt (z. B. Titer ≥ 32), so besteht die Indikation für eine Anti-D-Prophylaxe nicht mehr¹². Ist die Frist von 72 Stunden nach Entbindung bereits verstrichen, so soll dennoch bis zu 14 Tage später eine Anti-D-Prophylaxe verabreicht werden, in solchen Fällen wird eine dreifache Standarddosis empfohlen¹¹. In ca. 0,1–0,2 % der Geburten kann so viel kindliches Blut während der Geburt in den mütterlichen Kreislauf übertreten, dass 300 µg Anti-D nicht ausreichen, um alle kindlichen Erythrozyten zu maskieren. Diese Fälle können über eine Bestimmung der fetalen Erythrozyten (HbF-Zellen) oder über eine Quantifizierung der RhD-positiven Erythrozyten im Blut der Mutter identifiziert werden, eine zweite Standarddosis Anti-D-Immunglobulin muss dann appliziert werden²⁰.

Das Konzept der gezielten postpartalen Anti-D-Prophylaxe basiert auf der korrekten Bestimmung des Merkmals RhD beim Neugeborenen. Die Richtigkeit der postnatalen RhD-Bestimmung wurde in den letzten Jahren ermittelt. In einer niederländischen Studie wurden bei 25.789 Untersuchungen 10 Probenverwechslungen zwischen Mutter und Kind im Kreißsaal beobachtet, weitere 22 Neugeborene mit RhD-Varianten wurden fälschlicherweise als RhD-negativ eingestuft. Die Sensitivität der postnatalen RhD-Bestimmung lag bei 99,8 %²¹. In einer kleineren Studie aus Deutschland wurden bei 1022 Getesteten eine Probenverwechslung und zwei falsch negative Bestimmungen bei Neugeborenen mit weak D Typ 2 beobachtet (Sensitivität der RhD-Bestimmung 99,5 %). In dieser Studie wurden keine falsch positiven Testergebnisse bei Neugeborenen festgestellt (Spezifität > 99,7 %)²².

ANTI-D-PROPHYLAXE IN DER SCHWANGERSCHAFT

Nach einer Abortkürrettage oder vaginalen Blutung kommt es in 4 % der Fälle, nach einer Chorionzottenbiopsie oder Amniozentese in 2 bis 5 % der Fälle, zu einer Sensibilisierung¹⁰. Zur Vermeidung einer Anti-D-Immunsierung wird daher bei einem spontanen bzw. drohenden Abort, einem induzierten Abort, Extrauterin gravidität, nach Amniozentese, Chorionbiopsie, Chordozentese, intrauteriner Transfusion, perkutanem Eingriff, präpartaler (transplazentarer) Hämorrhagie, Abruptio placentae, Placenta praevia mit Blutung, stumpfem abdominellen Trauma, äußerer Kindswendung, Blasenmole, intrauterinem fetalen Tod und Schwangerschaftsabbruch eine Anti-D-Prophylaxe empfohlen²³. Wenn mehrfach in der Schwangerschaft eine Indikation für eine Anti-D-Prophylaxe gegeben ist, so sollte alle 12 Wochen eine Standarddosis Anti-D-Immunglobulin verabreicht werden. Jede Injektion einer Anti-D-Prophylaxe muss im Mutterpass vermerkt werden¹. Darüber hinaus besteht eine Verpflichtung zur chargenbezogenen Dokumentation nach § 14 Transfusionsgesetz².

Sind in der 24. bis 27. Schwangerschaftswoche (SSW) keine Anti-D-Antikörper nachweisbar, so soll entsprechend der Mutterschafts-Richtlinien seit dem 01. September 1990 in der 28.–30. SSW eine Standarddosis Anti-D-Immunglobulin appliziert werden¹. Wurde in diesem Zeitraum eine Anti-D-Prophylaxe nicht durchgeführt, ist es sinnvoll, diese zu einem späteren Zeitpunkt nachzuholen¹¹. Sind im Antikörpersuchtest Anti-D-Antikörper schwach nachweisbar und können diese durch eine zurückliegende Anti-D-Prophylaxe erklärt werden, so sollte eine weitere Anti-D-Prophylaxe durchgeführt werden. Kann eine RhD-Sensibilisierung jedoch nicht zweifelsfrei ausgeschlossen werden, so muss die weitere Diagnostik durch erfahrene Pränatalmediziner durchgeführt werden. Die Bestimmung des fetalen Merkmals RhD aus mütterlichem Blut durch eine molekulargenetische Untersuchung kann in diesen Fällen hilfreich sein⁹. Ausgenommen von der Anti-D-Prophylaxe sind nur Frauen, bei denen bereits eine nachgewiesene RhD-Sensibilisierung vorliegt, denn eine einmalige Sensibilisierung kann durch die zusätzliche Verabreichung von Anti-D-Immunglobulin nicht rückgängig gemacht werden¹².

Vor der Einführung der präpartalen Anti-D-Prophylaxe zeigten retrospektive Kohorten-Studien, dass durch die routinemäßige präpartale Prophylaxe am Ende des zweiten bzw. Anfang des dritten Trimenons die Sensibilisierungsrate von ca. 1 % auf 0,1–0,2 % gesenkt werden kann²⁴. Die daraufhin durchgeführten randomisierten Stu-

dien zeigten in einer Metaanalyse zwar auch eine Reduktion der Sensibilisierungsrate von 1,1 % (nur postpartale Prophylaxe) auf 0,36 % (prä- und postpartale Prophylaxe), der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war jedoch statistisch nicht signifikant¹⁰. Diese fehlende Signifikanz kann durch eine zu geringe Gruppengröße erklärt werden. Eine niederländische historische Kohortenstudie zeigte einen Abfall der Sensibilisierungsrate von 0,67 % auf 0,31 % durch die zusätzliche präpartale Anti-D-Prophylaxe mit 200 µg in der 30. SSW und kam zu einem statistisch signifikanten Ergebnis. Vor dem Hintergrund dieser und weiterer Studien besteht daher kein Zweifel an der Wirksamkeit der präpartalen Anti-D-Prophylaxe, die Sensibilisierungsrate gegen RhD kann durch sie von ca. 1 % auf ca. 0,3 % gesenkt werden.

RICHTLINIEN ZUR PRÄPARTALEN ANTI-D-PROPHYLAXE IN EUROPA UND IN DEN USA

In Deutschland stehen jährlich ca. 130.000 Frauen (17 % von 790.000 Schwangerschaften, Aborte und Totgeburten nicht berücksichtigt) vor der Frage nach der Notwendigkeit einer Anti-D-Prophylaxe in der Schwangerschaft.²⁵ Etwa 35–40 % der Schwangeren, also ca. 50.000 (47.000–53.000) Frauen jährlich in Deutschland erhalten eine Anti-D-Prophylaxe, obwohl hierfür, abgesehen von den Mutterschafts-Richtlinien, keine Indikation besteht, weil das Kind RhD-negativ ist^{22,23}.

Seit vielen Jahren steht ein Pränataltest zur Verfügung, mit dem mit sehr hoher Genauigkeit aus mütterlichem Blut bestimmt werden kann, ob es sich in einer Schwangerschaft um einen RhD-positiven oder RhD-negativen Fetus handelt^{9,22}. Danach ist es möglich, nur denjenigen Schwangeren gezielt eine Anti-D-Prophylaxe zu applizieren, bei denen der Pränataltest für fetales RhD positiv ausfällt und auf einen RhD-positiven Fetus hinweist. In den USA wird jedoch immer noch die Auffassung vertreten, dass die generelle Anti-D-Prophylaxe bei RhD-negativen Frauen in der Schwangerschaft trotz der Verfügbarkeit eines Pränataltest für RhD beibehalten werden soll²⁶. Dahingegen wurden in den meisten europäischen Ländern Richtlinien in Kraft gesetzt, nach denen entweder der pränatale RhD-Test vor einer präpartalen Anti-D-Prophylaxe vorgeschrieben ist, oder nach denen eine gezielte Anti-D-Prophylaxe nach vorheriger Testung als Alternative zur ungezielten Prophylaxe angeboten und von den Krankenkassen finanziert wird. Dänemark hat im Januar 2010 als erstes Land innerhalb eines nationalen Programms die gezielte Anti-D-Prophylaxe eingeführt, im Juli 2011 folgten

die Niederlande, Anfang 2014 Finnland und im November 2016 Großbritannien (**Tabelle 1**)^{21,27,28,29}. Die gezielte Anti-D-Prophylaxe ist als Alternative zu der in Deutschland noch praktizierten ungezielten präpartalen Anti-D-Prophylaxe z.B. auch in Österreich, Schweiz, Frankreich und Belgien seit Jahren erhältlich⁹.

Eine Metaanalyse von elf zwischen 2008 und 2017 veröffentlichten Studien mit über 60.000 RhD-negativen Frauen ergab eine Sensitivität des Pränataltests für fetales RhD von 99,9 % (95 %-KI [99,5 %; 100 %]) und eine Spezifität von 99,1 % (95 %-KI [98,4 %; 99,5 %])¹⁰. Die Testgenauigkeiten des molekulargenetischen Pränataltests und des serologischen Postnataltests (d.h. die RhD-Bestimmung beim Neugeborenen) können demnach als gleichwertig betrachtet werden. Auch bei Mehrlingschwangerschaften wurden präzise Ergebnisse erhoben: Bei 92 Schwangerschaften in drei Studien wurden keine falsch negativen Testergebnisse festgestellt^{22,30,31}.

Vor dem Hintergrund der biologischen Variabilität, der Komplexität der molekularen *RHD*-Varianten und der unterschiedlichsten präanalytischen Bedingungen kann bei 0,1–3,2 % (je nach Studie) der Untersuchungen im pränatalen RhD-Test kein aussagekräftiger Befund erstellt werden (**Tabelle 1**). Dieser Anteil variiert sehr stark von Labor zu Labor und hängt auch maßgeblich von der ethnischen Herkunft der untersuchten Personen ab²⁷. In ca. 50 % dieser Fälle wird durch die pränatale molekulargenetische Untersuchung festgestellt, dass bei der Mutter eine schwache oder nicht exprimierte *RHD*-Variante vorliegt. Die Häufigkeit dieser Varianten ist in der kaukasischen Bevölkerung gering, jedoch häufig bei Personen afrikanischer oder asiatischer Abstammung. Die Wiederholung der Analyse und weitere aufwändige molekulargenetische Untersuchungen würden zu höheren Kosten führen und in der Regel ist auch die Schwangerschaft weit fortgeschritten. Da weak D Typ 1, 2 und 3 bereits zu Beginn

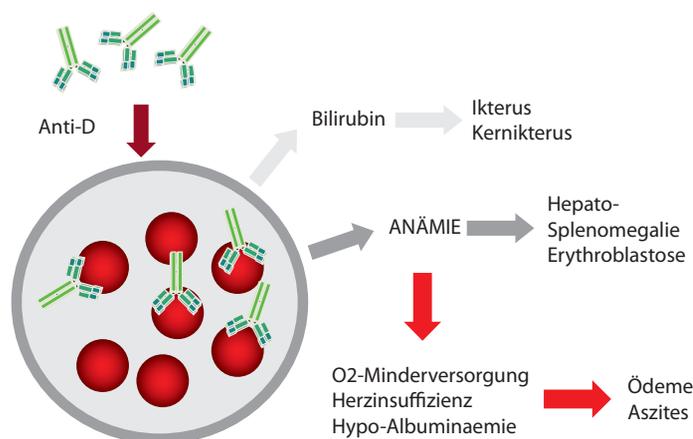


Abbildung 2:

Anti-D bindet während der Schwangerschaft an RhD-positive Erythrozyten des Fetus. Durch die bei höheren Antikörperkonzentrationen ausgelöste Hämolyse kommt es u.a. zur Hyperbilirubinämie mit Ikterus, in schwerwiegenden Fällen auch zum Kernikterus und zur zerebralen Schädigung. Die hämolytische Anämie kann eine Steigerung der Erythropoese und Erythroblastose, eine Sauerstoffminderversorgung lebenswichtiger Organe, Herzinsuffizienz, eine Hepato-Splenomegalie, eine Hypoalbuminämie, Ödeme und Aszites nach sich ziehen.

der Schwangerschaft ausgeschlossen werden kann, wird man bei diesen unklaren Befunden eine präpartale Anti-D-Prophylaxe empfehlen und die postnatale Anti-D-Prophylaxe auf Grundlage der serologischen Untersuchung des Merkmals RhD beim Neugeborenen verabreichen.

Die Probenentnahme zur Durchführung des RhD-Pränataltests sollte ab der 20. SSW erfolgen, da die Sensitivität des Verfahrens vor der 12. SSW abnimmt und für den Zeitraum zwischen der 12. und 20. SSW die Zuverlässigkeit noch nicht ausreichend validiert ist. In einer schwedischen Studie von Wikman et al. wurde eine deutlich reduzierte Sensitivität des RhD-Pränataltests in der frühen Schwangerschaft festgestellt (**Tabelle 1**). Der Zeitraum zwischen Probengewinnung und der Abtrennung von den Blutzellen sollte so kurz wie möglich sein und fünf Tage nicht überschreiten. Für hämolytische Proben wurde eine unzureichende Sensitivität beschrieben,

Land	Anzahl	Testzeitpunkt [SSW] ¹	Sensitivität %	Spezifität %	Unbestimmbar %
Niederlande ²¹	25.789	27–29	99,9 (n=15.825)	97,7 (n=9.964)	0 (n=0)
Dänemark ²⁷	12.668	25	99,9 (n=7.647)	99,1 (n=4.747)	2,2 (n=274)
Finnland ²⁸	10.814	20–26	100 (n=7.081)	99,8 (n=3.647)	0,8 (n=86)
Schweden ³¹	3.652	10 (3 bis 40)	97,3 (n=2.291)	98,2 (n=1.346)	0,4 (n=15)

Tabelle 1: Sensitivität und Spezifität der Bestimmung des fetalen RhD-Status aus mütterlichem Blut:

Studienergebnisse aus den europäischen Nachbarländern.¹ SSW: Schwangerschaftswoche

daher muss vor der Nukleinsäureextraktion geprüft werden, ob das Plasma Hämolysezeichen aufweist. Die fetale DNA ist während des Transports bei 4 °C bis Raumtemperatur über einen Zeitraum von maximal fünf Tagen stabil^{21,32,33}. Die Validierungsuntersuchungen wurden überwiegend mit Real-Time-PCR durchgeführt. Es muss mindestens 1 ml Plasma analysiert werden. Als Ursachen für falsch negative Testergebnisse konnten technische Probleme, Probenverwechslungen und menschliche Fehler identifiziert werden. Falsch positive Ergebnisse sind häufiger, da neben den genannten Fehlerquellen Kreuzkontaminationen, molekulare *RHD*-Varianten und ein Organtransplantat eines RhD-positiven Organspenders in Frage kommen⁹. Im RhD-Pränataltest müssen mindestens 2 unterschiedliche *RHD* Exons nachgewiesen werden. *RHD* Exon 7 ist besonders zuverlässig. In Studien mit hoher Sensitivität wurden mindestens 3 Parallelreaktionen (Replikate) untersucht^{21,22,27,28}.

Ein Pränataltest zum Nachweis von *RHD* Exon 5 und 7 in einer Real-Time Multiplex-Polymerasekettenreaktion wurde zunächst in einem internationalen Workshop (Legler et. al. 2007) und anschließend im niederländischen Screeningprogramm bei über 25.000 Schwangerschaften (De Haas et. al. 2016) umfangreich validiert^{21,34}. In einem Testkit zum pränatalen Nachweis des fetalen RhD wurde diese Methode um eine Nachweisreaktion für *RHD* Exon 10 und eine interne Extraktions-Amplifikationskontrolle für eine noch höhere Sicherheit erweitert und ist kommerziell verfügbar (FetoGnost Kit RhD, Ingenetix GmbH Wien, Österreich). Ein weiterer Test zur pränatalen RhD-Bestimmung des Ungeborenen wird vom Institut de Biotechnologies Jacques Boy vertrieben (Free DNA Fetal Kit RhD). Dieser Test mit CE-Kennzeichnung sollte ab der 22. Schwangerschaftswoche durchgeführt werden. Es handelt sich um ein Protokoll zur Durchführung einer Real-Time PCR zum Nachweis des Rhesus D Gens *RHD* Exon 5, 7 und 10 mit einem handelsüblichen Real-Time PCR-Gerät. Die Sensitivität des Testverfahrens wurde mit 100 % ermittelt (n=229), die Spezifität mit 97,5 % (n=81). Der positive prädiktive Wert lag bei 99,1 %, der negative prädiktive Wert bei 100 %³⁵. Die Angaben zu Kosten des RhD-Pränataltests schwanken in der Literatur zwischen 20 und 150 €. Sie sind abhängig von den Reagenzienkosten, Lohnkosten und den gesundheitspolitischen Rahmenbedingungen. Beispielsweise führt die Konzentrierung vieler Proben in einem Labor zu niedrigeren Kosten pro Schwangerschaft. Den Testkosten stehen in Deutschland Einsparmöglichkeiten von Arzneimittelkosten für Anti-D-Immunglobulin in Höhe von ca. 3,5 Mio. € gegenüber^{9,36,37,38}.

RICHTLINIE DER BUNDESÄRZTEKAMMER ZUR PRÄPARTALEN ANTI-D-PROPHYLAXE

In regelmäßigen Abständen passt die Bundesärztekammer die Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie) an den aktuellen Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik für die Herstellung und Anwendung von Blutprodukten an. Die letzte Aktualisierung der Richtlinie wurde 2017 veröffentlicht. Es wird weiterhin akzeptiert, dass in der Schwangerschaft eine ungezielte Anti-D-Prophylaxe mit 28–30 Schwangerschaftswochen injiziert wird. Gleichzeitig wurde jedoch entsprechend dem wissenschaftlichen Fortschritt erstmalig bei dieser Richtlinienanpassung festgestellt, dass eine Anti-D-Prophylaxe bei der Schwangeren nicht notwendig ist, wenn der Fetus mit einem validierten Verfahren RhD-negativ bestimmt wurde. Die Bestimmung des RhD-Merkmals beim Neugeborenen aus Nabelschnurblut bleibt auch in diesen Fällen eine Empfehlung der Richtlinie.

Als ein validiertes Verfahren gilt der im vorangegangenen Kapitel beschriebene RhD-Pränataltest, der sich in anderen europäischen Ländern in breiter Anwendung befindet und auch in Deutschland verfügbar ist³⁹. Darüber hinaus gelten Untersuchungen beim Kindsvater ebenfalls als validierte Verfahren: Ein Kind eines RhD-negativen Vaters und einer RhD-negativen Mutter wird ebenfalls RhD-negativ sein. Ist dahingegen eine Homozygotie für RhD beim Vater nachgewiesen, so ist mit größter Wahrscheinlichkeit (mit seltenen Ausnahmen molekulargenetischer Varianten) ein RhD-positives Kind zu erwarten. Aus unterschiedlichen Indikationen werden zurzeit etwa bei 6–7 % der Schwangeren in Deutschland invasive diagnostische Eingriffe vorgenommen. In diesen Fällen besteht die Möglichkeit, neben der indizierten human-genetischen Untersuchung auch eine molekulargenetische Bestimmung des fetalen RhD-Status vorzunehmen. In ca. 35–40 % der Schwangerschaften von RhD-negativen Frauen kann erwartet werden, dass es sich um RhD-negative Feten handelt. Bei etwa 3.000 Schwangeren jährlich in Deutschland könnte auf Grundlage der Ergebnisse einer überaus zuverlässigen molekulargenetischen RhD-Bestimmung im Rahmen invasiver Eingriffe für den restlichen Verlauf der Schwangerschaft auf eine präpartale Anti-D-Prophylaxe verzichtet werden.

MUTTERSCHAFTS-RICHTLINIEN ZUR PRÄPARTALEN ANTI-D-PROPHYLAXE

Die vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) herausgegebenen Mutterschafts-Richtlinien dienen der Sicherung einer nach den Regeln der ärztlichen Kunst und unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse ausreichenden, zweckmäßigen und wirtschaftlichen ärztlichen Betreuung der Versicherten während der Schwangerschaft und nach der Entbindung. Im Sozialgesetzbuch V ist im §2 (Leistungen) festgelegt, dass die Qualität und Wirksamkeit der Leistungen dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zu entsprechen und den medizinischen Fortschritt zu berücksichtigen haben. Die gezielte Anti-D-Prophylaxe nach der Entbindung unter Berücksichtigung des RhD-Status des Neugeborenen ist in den Mutterschafts-Richtlinien ebenso verankert wie in der Richtlinie der Bundesärztekammer¹.

Seit 1990 hat der G-BA an der Empfehlung zur ungezielten präpartalen Anti-D-Prophylaxe in der 28. bis 30. Schwangerschaftswoche bis zur Erstellung dieses Manuskripts festgehalten. Die Notwendigkeit einer ungezielten präpartalen Anti-D-Prophylaxe unter Verzicht auf einen pränatalen RhD-Test wird jedoch geprüft: Im August 2016 hat der G-BA veröffentlicht, dass ein Beratungsverfahren zur „Nichtinvasiven Bestimmung des fetalen Rhesufaktors zur Vermeidung einer mütterlichen Rhesus-Sensibilisierung im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen gemäß Mutterschafts-Richtlinien (Mu-RL)“ eingeleitet wurde. Mit der Durchführung des Beratungsverfahrens wurde der Unterausschuss Methodenbewertung beauftragt, ein Ergebnis des Beratungsverfahrens ist noch nicht bekannt⁴⁰.

Solange das Beratungsverfahren beim G-BA nicht abgeschlossen ist, kann der pränatale RhD-Test als Grundlage für eine gezielte pränatale Anti-D-Prophylaxe entsprechend der Richtlinie Hämotherapie eingesetzt werden, eine Kostenübernahme durch die gesetzliche Krankenkasse ist jedoch derzeit nur nach Rücksprache mit der jeweiligen Krankenkasse möglich.

ANTI-D-PROPHYLAXE NACH RHD-INKOMPATIBLER FEHLTRANSFUSION

Nach RhD-inkompatibler Fehltransfusion eines RhD-positiven Erythrozytenkonzentrats bei einer RhD-negativen, gebärfähigen Patientin mit Kinderwunsch besteht die Möglichkeit, Anti-D-Immunglobulin zur Vermeidung einer RhD-Sensibilisierung einzusetzen^{41,42}. Die Folgen der

durch Anti-D ausgelösten hämolytischen Reaktion sind bei einer Entscheidung für diese Therapie zu bedenken. Daher kann Anti-D-Immunglobulin nach RhD-inkompatibler Fehltransfusion nur in einer spezialisierten Einrichtung interdisziplinär unter Beteiligung von Transfusionsmedizinern und Intensivmedizinern eingesetzt werden. Ayache und Herman beschrieben in einer Publikation aus dem Jahr 2008 umfangreiche Details, die in diesen Fällen zu beachten sind⁴³. Im Rahmen der vorliegenden Übersichtsarbeit wird deshalb auf die genaue Vorgehensweise nicht näher eingegangen.

ANTI-D-PROPHYLAXE NACH THROMBOZYENTRANSFUSION

Die Transfusion von Thrombozytenkonzentraten bei RhD-negativen Mädchen und Frauen soll nach Möglichkeit mit Produkten von RhD-negativen Spendern erfolgen. Ist dies aufgrund der fehlenden Verfügbarkeit dieser Präparate nicht möglich, so ist eine Standarddosis Anti-D-Immunglobulin geeignet, eine RhD-Sensibilisierung zu verhindern. Wegen der erhöhten Gefahr einer Hämatombildung nach intramuskulärer Injektion bei thrombozytopenischen Patientinnen sollte die Anti-D-Prophylaxe intravenös oder subkutan appliziert werden².

RISIKEN DER ANTI-D-PROPHYLAXE

In der Recherche zum möglichen Schaden einer unnötig verabreichten Anti-D-Prophylaxe fanden die Mitarbeiter des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) keine Studien, in denen eine messbare Erhöhung der Morbidität oder Mortalität von Mutter oder Kind nach Gabe einer Anti-D-Prophylaxe beschrieben wurde. Weiterhin wiesen sie darauf hin, dass unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Anti-D-Immunglobulin nicht in den gängigen Datenbanken verzeichnet sind. Damit kamen die IQWiG-Autoren zu dem Schluss, dass der Nutzen der gezielten Prophylaxe unklar ist¹⁰.

Nach der Auffassung von Expertengremien²⁹ und unter Berücksichtigung der Gebrauchs- und Fachinformationen der Hersteller von Anti-D-Immunglobulin ist es geboten, vor jeder Applikation von Anti-D-Immunglobulin eine ärztliche Aufklärung über die möglichen Risiken durchzuführen. Obwohl es sich beim Anti-D-Immunglobulin um ein außergewöhnlich infektionssicheres Blutprodukt handelt, kann eine Infektionsübertragung nicht für alle Chargen und alle Erreger ausgeschlossen werden. Humanes Anti-D-Immunglobulin führt selten (Häufigkeit < 1/1.000

und $\geq 1/10.000$) zu Überempfindlichkeitsreaktionen, anaphylaktischem Schock, Tachykardie, Blutdruckabfall, Dyspnoe, Übelkeit oder Erbrechen, Arthralgie sowie an der Injektionsstelle zu einer Schwellung, Schmerz, Erythem, Verhärtung, Wärme, Pruritus oder Hautausschlag. Gelegentlich (Häufigkeit $< 1/100$ und $\geq 1/1.000$) treten Kopfschmerz, eine Hautreaktion, Erythem, Pruritus, Fieber, Unwohlsein und Schüttelfrost auf^{15,16,29}.

Weiterhin sind selbstverständlich mit der intramuskulären Injektion eines Medikaments in Abhängigkeit von den persönlichen Empfindungen kurzzeitige Schmerzen verbunden und auch eine lokale Verletzung von Gewebe, Gefäßen oder Nerven ist nicht ausgeschlossen. Das im Rahmen der ärztlichen Aufklärung vermittelte Wissen um diese Vielzahl von seltenen, aber möglichen unerwünschten Wirkungen führt bei den betroffenen Frauen zu einer psychischen Belastung, der RhD-positive Frauen nicht ausgesetzt sind.

DISKUSSION

In einer Analyse der Versorgungssicherheit für Deutschland müssen bei der Bewertung von Anti-D-Immunglobulin höhere Risiken im Vergleich zu Blutprodukten mit einer Herstellungsstätte in Deutschland oder Europa festgehalten werden. Der in §3 des Transfusionsgesetzes festgelegte Versorgungsauftrag wird für humanes Anti-D-Immunglobulin nicht erfüllt⁴⁴. Es handelt sich somit bei diesem Blutprodukt um eine wertvolle, knappe Ressource, deren Herstellungsbedingungen von der Gewinnung des Hyperimmunplasmas von zuvor immunisierten Spendern bis zum Vertrieb der Fertigarzneimittel nicht vollständig von nationalen oder europäischen Aufsichtsbehörden überwacht werden können. Ein verschwenderischer Umgang mit diesem Blutprodukt ist daher ethisch kaum vertretbar.

Das IQWiG hat im Auftrag des G-BA eine Bewertung der bisherigen wissenschaftlichen Arbeiten über die nicht invasive Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zur Vermeidung einer mütterlichen Rhesussensibilisierung vorgenommen. Nach einer Analyse der bisher veröffentlichten

	Anzahl pro Jahr in Deutschland
Schwangerschaften pro Jahr (grobe Schätzung auf Grundlage der Anzahl der Lebendgeborenen 2016)	790.000
davon Schwangerschaften bei RhD-negativen Frauen (ca. 17 %)	134.300
davon RhD-negative Frauen mit RhD-positiven Feten (ca. 60 %)	80.580
Sensibilisierungen bei ungezielter präpartaler und 100 % zuverlässiger postpartaler Anti-D-Prophylaxe ^I	242
Zusätzliche Sensibilisierungen aufgrund eines Unterlassens der postpartalen Anti-D-Prophylaxe bei falsch negativem Ergebnis für das Merkmal RhD beim Neugeborenen (aktuelle Mutterschafts-Richtlinien ¹) ^{II,III}	13
Zusätzliche Sensibilisierungen aufgrund eines falsch negativen Testergebnisses im pränatalen RhD-Test unter Beibehaltung der postnatalen RhD-Bestimmung (aktuelle Richtlinie Hämotherapie ²) ^{IV}	1
Zusätzliche Sensibilisierungen aufgrund eines falsch negativen Testergebnisses im pränatalen RhD-Test unter Verzicht auf die postnatale RhD-Bestimmung (alternatives Szenario) ^{III,IV}	6

Tabelle 2: Einfluss unterschiedlicher Testszenarien zur Bestimmung des fetalen Merkmals RhD auf die Häufigkeit einer Anti-D-Sensibilisierung

Die Berechnungen erfolgten aufgrund folgender Annahmen:

- I Die Sensibilisierungsrate nach ungezielter präpartaler Prophylaxe und einer 100 % zuverlässigen postpartalen Anti-D-Prophylaxe beträgt ca. 0,3 %.
- II Die postpartale Anti-D-Prophylaxe wird bei ca. 0,2 % der Entbindungen aufgrund eines falsch negativen Testergebnisses bei der serologischen RhD-Bestimmung des Neugeborenen unterlassen.
- III Die Sensibilisierungsrate nach Unterlassen einer postpartalen Anti-D-Prophylaxe aufgrund eines falsch-negativen RhD-Testergebnisses (prä- oder postpartal) beträgt ca. 8 %.
- IV Die Sensibilisierungsrate nach Unterlassen einer präpartalen Anti-D-Prophylaxe und regelhafter Durchführung nach der Entbindung aufgrund eines RhD-positiven Ergebnisses im Postnataltest beträgt ca. 1 %.

Studiendaten kam das IQWiG zu dem Ergebnis, dass eine gezielte Anti-D-Prophylaxe nur bei den RhD-negativen Frauen, die nach einem Pränataltest ein RhD-positives Kind erwarten, nicht mit einer erhöhten Gefahr einer Anti-D-Sensibilisierung verbunden ist¹⁰. Damit haben nun unabhängige wissenschaftliche Gremien mehrerer europäischer Staaten bestätigt, dass die gezielte Anti-D-Prophylaxe genauso sicher ist, wie die bisher praktizierte ungezielte Anti-D-Prophylaxe²⁹.

Rein rechnerisch könnten sogar Anti-D-Sensibilisierungen verhindert werden, indem die Unterlassung einer Anti-D-Prophylaxe nach der Entbindung aufgrund einer falsch negativen RhD-Bestimmung beim Neugeborenen vermieden wird. Die gegenteilige Meinung in den USA kam nur dadurch zustande, dass die Autoren von einer 100% Sensitivität des Postnataltests beim Neugeborenen ausgingen, was in zwei europäischen Studien widerlegt wurde und auch nicht den Erfahrungen aus der täglichen Laborpraxis entspricht^{21,22}. Unter der vereinfachenden Annahme einer Sensitivität von 99,8% des serologischen Postnataltests für RhD beim Neugeborenen und einer RhD-Sensibilisierungsrate von 8% in diesen Fällen ist zusätzlich zu den erwarteten mindestens 242 RhD-Sensibilisierungen (RhD-Sensibilisierungsrate 0,3%) während einer Schwangerschaft mit ca. weiteren 13 Fällen jährlich in Deutschland zu rechnen (**Tabelle 2**). Würde die derzeitige Regelung einer ungezielten Anti-D-Prophylaxe durch eine der Richtlinie Hämotherapie entsprechenden gezielten pränatalen Anti-D-Prophylaxe unter Beibehaltung der postnatalen RhD-Bestimmung beim Neugeborenen ersetzt werden, so wäre nur mit einer zusätzlichen Immunisierung durch Testversagen zu rechnen. Zusammengefasst weist die gezielte präpartale Anti-D-Prophy-

laxe gegenüber der bisher praktizierten ungezielten Anti-D-Prophylaxe sowohl in medizinischer Hinsicht als auch unter ethischen Gesichtspunkten erhebliche Vorteile auf. Die durchschnittlichen Gesamtkosten zur Betreuung einer RhD-negativen Schwangeren in Deutschland werden nach den bisher vorliegenden Angaben zu den Testkosten in der Literatur vermutlich etwas ansteigen, eine Bewertung der Laborkosten durch den Bewertungsausschuss der Ärzte und Krankenkassen steht jedoch noch aus.

In den Niederlanden und in Dänemark hat die Einführung der gezielten präpartalen Anti-D-Prophylaxe nach einigen Jahren dazu geführt, dass auch die postpartale Anti-D-Prophylaxe auf Grundlage des pränatal erhobenen Testergebnisses für das fetale Merkmal RhD verabreicht wird. Die serologische Bestimmung des RhD-Status aus dem Nabelschnurblut des Neugeborenen wurde in diesen Ländern abgeschafft. Im Vergleich zur Einführung der gezielten Anti-D-Prophylaxe unter Beibehaltung des Postnataltests käme es beim einem Verzicht auf den Postnataltest in Deutschland möglicherweise zu ca. 5 zusätzlichen Sensibilisierungen (**Tabelle 2**). Über einen Verzicht des Postnataltests wird man daher erst einige Jahre nach Einführung der gezielten Anti-D-Prophylaxe diskutieren können, nachdem auch für Deutschland Kennzahlen zur Sensitivität und Spezifität des RhD-Pränataltests erhoben wurden. Auch wenn sich die hohe Sensitivität des Pränataltests von 99,9% bestätigt, wird man dennoch über den medizinischen, ethischen und ökonomischen Nutzen bzw. Schaden diskutieren müssen, der durch den Verzicht auf den in der Richtlinie Hämotherapie geforderten Postnataltest auftreten könnte.

Der Autor



Prof. Dr. med. Tobias J. Legler
Universitätsmedizin Göttingen
Georg-August-Universität,
Abteilung Transfusionsmedizin
tlegler@med.uni-goettingen.de

Die Literaturhinweise zu diesem Artikel finden Sie im Internet zum Download unter: www.drk-haemotherapie.de