

Expertenbrief No 68

Kommission Qualitätssicherung

Präsident Prof. Dr. Daniel Surbek

Empfehlungen zur Anti-D Immunglobulin Gabe in der Schwangerschaft (=Anti-D-Prophylaxe)

Autoren: M. Hodel, S. Lejon Crottet, L. Raio, R. Zimmermann, O. Lapaire, G. Canellini, C. Henny, C. Niederhauser, S. Waldvogel, S. Fontana

Von der Akademie für fetomaternalen Medizin (AFMM) genehmigt

<p>Zusammenfassung Dieser Expertenbrief ersetzt die Empfehlungen der AFMM "Anti-D-Rhesus-Prophylaxe" von 2006. (1). Fetale <i>RH</i>-Gene können durch die cell free fetal DNA, (=cffDNA) im mütterlichen Plasma nachgewiesen werden. Der Nachweis der fetalen <i>RH</i>-Gene wird durch das Schwangerschaftsalter beeinflusst. Nach der 18. Schwangerschaftswoche lässt sich die nicht-invasive fetale <i>RHD</i>-Genotypisierung mittels PCR mit hoher Sensitivität und Spezifität nachweisen. In einer Metaanalyse von 2019 zeigte sich eine falsch negativ Rate von 0,34 % und eine falsch positiv Rate von 3,86 %. (2). Dabei ist zu bedenken, dass in dieser Metaanalyse Studien einfließen, welche die NIPT des fetalen RH-Faktors bereits ab der 12. Schwangerschaftswoche bestimmten. Dabei ist klar festzuhalten, dass ab der 18. Schwangerschaftswoche eine Sensitivität von 99,82 % erreicht wird. (3). Deshalb empfiehlt sich bei allen RhD-negativen Schwangeren zwischen der 18. – 24. SSW, die molekulargenetische fetale <i>RHD</i>-Bestimmung aus dem mütterlichen Blut. Bei positiver fetaler <i>RHD</i> wird wie bewährt in der 28. SSW eine Anti-D-Prophylaxe mit 300ug Rhophylac gegeben. Bei negativer fetaler <i>RHD</i> erfolgt keine routinemässige Anti-D-Gabe in der 28. SSW und auch keine routinemässige Gabe nach der Geburt. Ebenso ist bei Schwangerschaftskomplikationen oder Risikosituationen (z.B. vaginale Blutung, äussere Wendung etc.) keine routinemässige Gabe von Anti-D mehr notwendig. Zur Bestätigung der fetalen Blutgruppe (<i>RHD</i>-Bestimmung in der Schwangerschaft) kann postpartal eine RhD-Blutgruppenbestimmung beim Neugeborenen erfolgen.</p>	<p>Evidenzlevel IIa</p>
<p>Abkürzungen Rhesus RhD (serologisch) <i>RHD</i> (molekularbiologisch) free fetal DNA indirekter Antihumanglobulin-Test (indirekter Coombs-Test) direkter Antihumanglobulin-Test (direkter Coombs-Test) Schwangerschaftskomplikation Schwangerschaftswoche Antikörper Immunglobuline Extrauterine Gravidität Intravenös Intramuskulär Type and Screen (Blutgruppenbestimmung und AK-Suchtest)</p>	<p>Rh RhD <i>RHD</i> ff DNA IAT DAT SSK SSW AK Ig EUG i.v. i.m. T&S</p>
<p>1. Einleitung Durch die Technik der fetalen Blutgruppenbestimmung im mütterlichen Blut ist es heute möglich, die Anti-D-Prophylaxe gezielt bei denjenigen Schwangeren einzusetzen, welche wirklich gefährdet sind sich zu immunisieren (Konstellation RhD neg. Mutter, RhD pos. Fetus). Bei konsequenter Bestimmung des fetalen <i>RHD</i> Status bei RhD negativen schwangeren Frauen, kann in der Schweiz auf ca. 40% aller prophylaktischen Anti-D-Gaben während der Schwangerschaft verzichtet werden. Dies ist relevant, weil die Anti-D-Prophylaxe ein Blutprodukt ist und damit Infektionen bei der Mutter durch eine Anti-D-Gabe nie definitiv ausgeschlossen sind. Zusätzlich ist die Schweiz bei der Anti-D-Prophylaxe zu 100% vom Ausland abhängig, was bei einem Versorgungsengpass zu Problemen führen kann.</p>	

<p>Diese Empfehlungen fassen die aktuellen Entwicklungen und Techniken zusammen und implementieren ein Regime, welches die bewährte Anti-D-Prophylaxe weiter zulässt und gleichzeitig die Bestimmung des fetalen RHD Status als neueste Technik bei der Anti-D-Prophylaxe integriert.</p>	
<p>2. Abklärungen</p>	
<p>2.1. <u>Schwangerschaftskontrolle zwischen der 8. bis 12. Woche</u> - ABO-Blutgruppenbestimmung - RhD-Antigenbestimmung, inklusive RhD Varianten (Partial RhD und RhD weak) - AK-Suchtest zum Nachweis irregulärer erythrozytärer Alloantikörper (IAT)</p>	<p>Ila</p>
<p>HINWEIS: Patienten mit einem RhD weak Typ 1 (RHD*01W.1), Typ 2 (RHD*01W.2) oder Typ 3 (RHD*01W.3) (ca. 80% der Patienten mit einem RhD weak Phänotyp) gelten als RhD positiv und benötigen keine Anti-D-Prophylaxe (4, 5). Alle anderen RhD Varianten (Partial und andere weak Typen) gelten als RhD negativ und benötigen eine Anti-D-Prophylaxe (5). Bei unklaren Resultaten der RhD-Bestimmung, kann jeder Zeit mit dem Labor Kontakt aufgenommen werden.</p>	<p>Ila</p>
<p>2.2. <u>Schwangerschaftskontrolle zwischen der 18. bis 24. Woche</u> Bei RhD-negativen Schwangeren empfiehlt es sich, die molekulargenetische fetale <i>RHD</i>-Bestimmung aus mütterlichem Blut vorzunehmen. Nach der 18. SSW ist diese Diagnostik hinreichend zuverlässig, um die Durchführung einer Anti-D-Prophylaxe davon abhängig zu machen.</p>	<p>Ila</p>
<p>2.2.1. <u>Interpretation der fetalen <i>RHD</i>-Bestimmung</u> - positiver fetaler <i>RHD</i>: Anti-D-Prophylaxe wie in den Empfehlungen aufgeführt - negativer fetaler <i>RHD</i>: keine routinemässige Anti-D-Gabe in der 28. SSW und nach Geburt notwendig, keine Anti-D-Gabe bei den bekannten Schwangerschaftskomplikationen oder Risikosituationen, (z.B. vaginale Blutungen). Bei fetaler <i>RHD</i>-Bestimmung in der Schwangerschaft, ist eine postpartale RhD Blutgruppenbestimmung beim Neugeborenen durchzuführen.</p>	<p>Ila</p>
<p>HINWEIS: Das durchführende Labor soll die Qualitätsstandards welche in den Empfehlungen der SVTM und B-CH (siehe Kap. 11) festgehalten werden erfüllen (5). Das Labor muss an einer spezifischen externen Qualitätskontrolle teilnehmen. Aus dem Laborbericht muss hervorgehen, ob eine Anti-D-Prophylaxe indiziert ist oder nicht.</p>	<p>IV</p>
<p>2.3. <u>Schwangerschaftskontrolle 28. Woche</u> Ein erneuter AK-Suchtest wird nur vor einer Anti-D-Gabe bei RhD negativen Frauen durchgeführt. Bei RhD positiven Frauen und bei RhD negativen Frauen mit <i>RHD</i> negativem Fetus wird kein AK-Suchtest durchgeführt.</p>	<p>Ila</p>
<p>HINWEIS: Aus praktischen Gründen ist es zulässig, die Anti-D-Prophylaxe zu injizieren ohne das Ergebnis des AK-Suchtestes abzuwarten. Zu beachten ist, dass bei gleichzeitigem Vorgehen die Blutentnahme vor der Anti-D-Gabe erfolgen muss.</p>	<p>IV</p>
<p>Die Durchführung eines weiteren AK-Suchtestes ist bis zur Geburt nicht mehr erforderlich, vorausgesetzt, es fand sich ein negativer AK-Suchtest bzw. kein für die Schwangerschaft relevanter AK in der Früh-Schwangerschaft und es erfolgte bis zur Geburt keine Transfusion der Schwangeren.</p>	
<p>3. Indikationen zur Anti-D-Prophylaxe</p>	
<p>3.1. <u>Antepartal</u></p>	
<p>Die Anti-D-Prophylaxe wird bei RhD-negativen Schwangeren empfohlen.</p> <p>HINWEIS: Bei einem Nachweis von Anti-D im AK-Suchtest der Mutter ohne vorhergehende Anti-D-Prophylaxe, ist bei fehlenden klinischen Hinweisen auf eine feto-maternale Transfusion von einer aktiven Immunisierung auszugehen. Es existiert kein immunhämatologischer Test welcher es erlaubt, zwischen einer aktiven oder passiven Immunisierung der Mutter zu unterscheiden.</p>	<p>Ila</p>

3.1.1. Ausnahmen für eine Anti-D-Prophylaxe

- Fetus ist *RHD* negativ (siehe Punkt 2.2)
- Der biologische Vater ist RhD negativ und der Arzt schenkt der Anamnese vertrauen
- Bei Vorliegen einer Anti-D-Immunsierung

3.2. Schwangerschaftskomplikationen

Bei den folgenden SSK ist eine Anti-D-Gabe indiziert:

- Spontanaborte ohne Curettage
- Eingriffe wie
 - Abruptio (medikamentös oder chirurgisch)
 - Aborte (medikamentös oder chirurgisch)
 - Blasenmole
 - Chorionzottenbiopsie
 - Amniozentese
 - Cordozentese
 - fetale Punktionen
- EUG
- Vaginale Blutungen (Abortus imminens, vorzeitige Placentalösung, Placenta prævia)
- Äussere Wendung
- Bauchtrauma

III

Eine Anti-D-Gabe ist alle 12 Wochen bis zur Geburt zu wiederholen. Bei interkurrentem Ereignis ist wahrscheinlich auch bei kürzerem Intervall eine Anti-D-Gabe nach individuellem Ermessen angezeigt, harte Daten für eine solche Vorgehensweise sind jedoch nicht vorhanden.

Die Bestimmung des fetalen *RHD* Status bei Schwangerschaftskomplikationen in Notfallsituationen ist nicht zielführend. Jedoch ist zur Verhinderung der nächsten Anti-D-Gabe in 12 Wochen eine fetale *RHD*-Bestimmung aus dem mütterlichen Blut im Intervall sinnvoll.

3.3. Postpartal

Eine postpartale Anti-D-Prophylaxe ist bei jeder RhD-negativen Mutter mit RhD-positivem Kind indiziert (auch bei Tubenligatur).

Die Anti-D-Gabe soll innerhalb 72h nach der Geburt erfolgen. Falls diese unterlassen wurde, soll sie dennoch bis 14 Tage nach Geburt nachgeholt werden.

III

3.4. Nach Gabe von Blutprodukten

Nach Gabe von Thrombozytenkonzentraten von RhD-positiven Spendern muss eine Anti-D-Prophylaxe verabreicht werden, da ein Sensibilisierungsrisiko besteht (6). Eine einmalige Anti-D-Gabe i.v. reicht dazu aus.

Nach Fehltransfusionen mit RhD-positivem Blut bei RhD-negativer Frau im reproduktiven Alter soll Anti-D in entsprechender Dosierung per Infusionen verabreicht werden (s. unter Abschnitt Dosierung).

Ila

4. Durchführung der Anti-D-Prophylaxe

Die antepartale Anti-D-Prophylaxe wird zwischen der 28. und 30. SSW verabreicht. Eine spätere Gabe ist möglich. Eine Anti-D-Gabe vor der 28. SSW ist nur bei einer SSK indiziert (siehe Punkt 3.2).

Nach einer möglichen feto-maternalen Transfusion respektive nach der Geburt soll Anti-D idealerweise innerhalb von 72 h verabreicht werden. Falls diese unterlassen wurde, soll sie dennoch bis 14 Tage nach Geburt nachgeholt werden.

Zur Kontrolle einer ausreichenden Anti-D-Gabe muss 24h-48h nach Anti-D-Gabe ein IAT durchgeführt werden, welcher positiv ausfallen muss. Bei einem negativen IAT muss eine feto-maternale Massentransfusion aktiv gesucht bzw. ausgeschlossen werden. Eine erste Schätzung liefert der

Kleihauertest (Anteil ‰ fetaler Ec im Kleihauer-Test x 5 = ml transfundiertes Blut). Zur genauen Bestimmung der transfundierten Menge kann eine Flow-Cytometrie (z.B. mit dem Fetal Blood Count Kit®) durchgeführt werden.

Die berechnete Fetalblutmenge bestimmt die notwendige Gesamtdosis an Anti-D (10 µg pro ml RhD-positiven Blutes), welche noch nachgespritzt werden muss.

HINWEIS: Falls eine HbF-Bestimmung zur Nachkontrolle verwendet wird ist zu beachten, dass eine Hämoglobinopathie (z.B. Thalassämie) mit persistierend erhöhten HbF-Werten bei der Mutter assoziiert sein kann.

5. Dosierung

Standarddosen für IgG-Anti-D: i.v. (auch i.m.) 300 µg.

Um 15 ml fetale Erythrozyten (entspricht ca. 30 ml fetalem Vollblut) zu neutralisieren sind 300 µg Anti-D ausreichend (7).

Nach inkompatiblen Erythrozytenkonzentraten (EK) Transfusionen (auch >150 ml) reicht eine Gesamtdosis von 3000 µg Anti-D aus (7).

6. Wichtige Hinweise

Die Schwangere muss mündlich über die Anti-D-Prophylaxe informiert und die Gabe muss schriftlich dokumentiert werden.

Falls ein IAT angefragt wird, muss das Labor über die aktuelle Schwangerschaftswoche und das Datum der letzten Anti-D-Gabe informiert werden.

Je nach Charge kann das Anti-D-Präparat Begleitantikörper wie Anti-C enthalten. Diese Kontamination ist klinisch nicht relevant.

Empfehlung

RhD-negative Schwangere müssen über die Möglichkeit der nicht invasiven molekulargenetischen fetalen RHD-Bestimmung und damit über den potentiellen Verzicht der Anti-D-Gabe aufgeklärt sein.

Bei RhD-negativen Schwangeren wird die molekulargenetische fetale RHD-Bestimmung aus dem mütterlichen Blut zwischen der 18. – und 24. SSW durchgeführt.

Bei positiver fetaler RHD wird wie bewährt in der 28. SSW eine Anti-D-Prophylaxe mit 300µg Rhophylac gegeben.

Bei negativer fetaler RHD erfolgt keine routinemässige Anti-D-Gabe in der 28. SSW und auch keine routinemässige Gabe nach der Geburt. Ebenso ist bei Schwangerschaftskomplikationen oder Risikosituationen (z.B. vaginale Blutung, äussere Wendung etc.) keine routinemässige Gabe von Anti-D mehr notwendig.

Zur Bestätigung der fetalen Blutgruppe (RHD-Bestimmung in der Schwangerschaft) kann postpartal eine RhD-Blutgruppenbestimmung beim Neugeborenen erfolgen.

7. Referenzen

- 1.Zimmermann R: Anti-D-Rhesusprophylaxe. Schweiz Med Forum 2006; 6:749–751
- 2.Yang H. et al: High-throughput, non-invasive prenatal testing for fetal rhesus D status in RhD-negative woman: a systematic review and meta-analysis. BMC Medicine 2019;17:37
- 3.Chitty LS et al: Diagnostic accuracy of routine antenatal determination of fetal RHD status across gestation: population based cohort study. BMJ 2014 349:g5243.
- 4.Flegel WA. How I Manage Doors and Patients with Weak D phenotype. Current Opinion in Hematology 2006, 13:476-483
- 5.Transfusionsmedizinische Laboruntersuchungen an Patientenproben. Empfehlungen der SVTM und der B-CH SRK. Version 8, 2019

B

B

- 6.Reckhaus J, Jutzi M, Fontana S, et al.: Platelet Transfusion Induces Alloimmunization to D and Non-D Rhesus Antigens. *Transfusion Medicine and Hemotherapy* 2018; 45:167-172
7.Rhophylac® 300. Fachinformation des Arzneimittel-Kompodium der Schweiz®. CSL Behring AG. Stand 25.08.2016

Weiterführende Literatur:

1. Flegel WA: Molecular genetics of RH and its clinical application. *Transfus Clin Biol* 2006; 13: 4-12.
2. Maddocks DG, Alberry MS, Attilakos G, et al.: The SAFE project: towards non-invasive prenatal diagnosis. *Biochemical Society transactions* 2009; 37: 460-5.
3. Rouillac-Le Sciellour C, Serazin V, Brossard Y, et al.: Noninvasive fetal RHD genotyping from maternal plasma. Use of a new developed Free DNA Fetal Kit RhD. *Transfus Clin Biol* 2007; 14: 572-7.
4. Pham BN, Roussel M, Peyrard T, et al.: Anti-D investigations in individuals expressing weak D Type 1 or weak D Type 2: allo- or autoantibodies? *Transfusion* 2011; 51: 2679-85.
5. Porra V, Bernaud J, Gueret P, et al.: Identification and quantification of fetal red blood cells in maternal blood by a dual-color flow cytometric method: evaluation of the Fetal Cell Count kit. *Transfusion* 2007; 47: 1281-9.
6. Pollack W, Ascari WQ, Kochesky RJ, et al.: Studies on Rh prophylaxis. 1. Relationship between doses of anti-Rh and size of antigenic stimulus. *Transfusion* 1971; 11: 333-9.
7. Stucki M, Schnorf J, Hustinx H, et al.: Anti-D immunoglobulin in Rh(D) negative volunteers: clearance of Rh(D) positive red cells and kinetics of serum anti-D levels. *Transfus Clin Biol*. 1998 Jun;5(3):180-8.
8. Serious Hazards of Transfusion (SHOT). Annual report 2017. <https://www.shotuk.org/wp-content/uploads/myimages/SHOT-Report-2017-WEB-Final-v4-25-9-18.pdf>

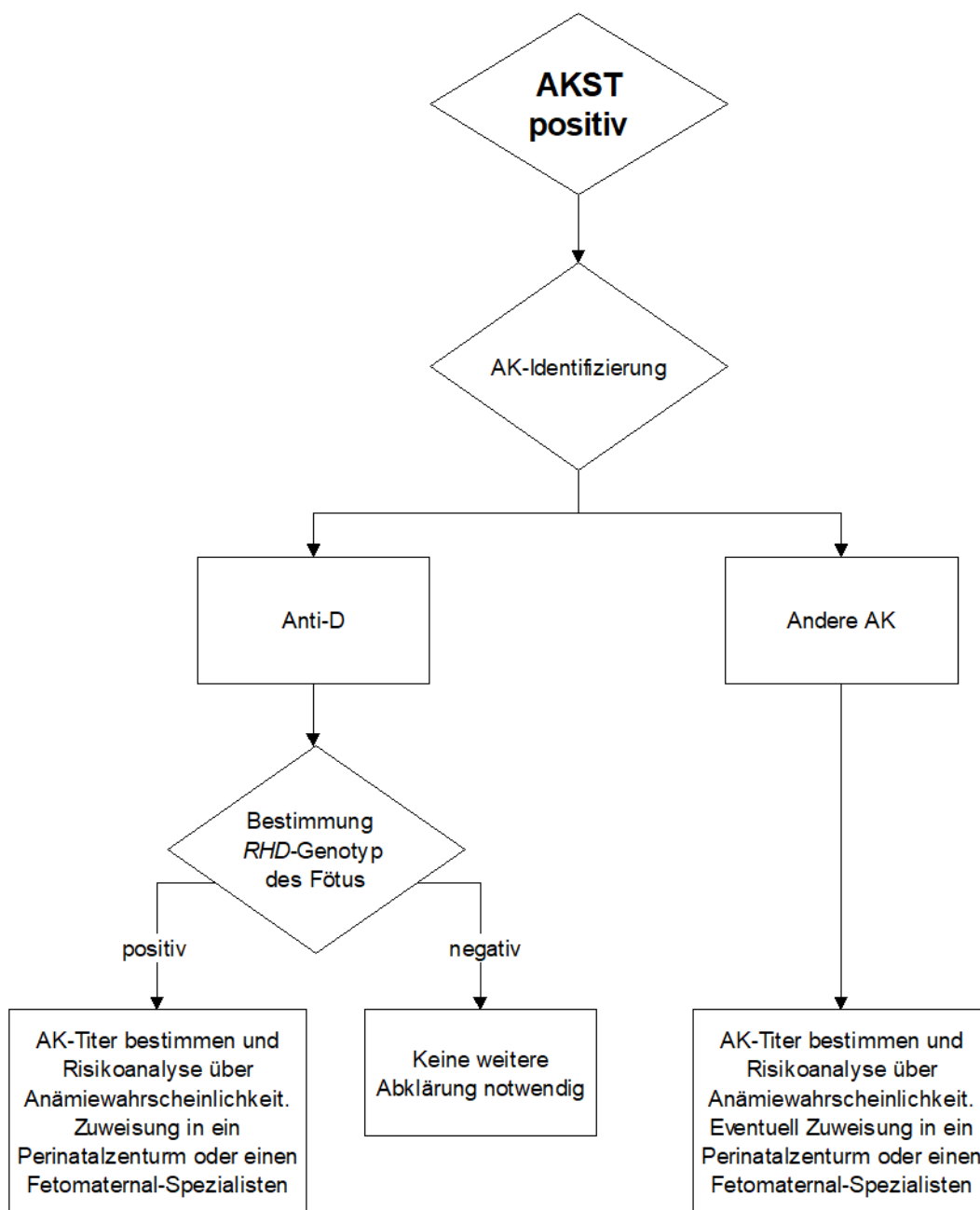
Datum: 9.1.2020

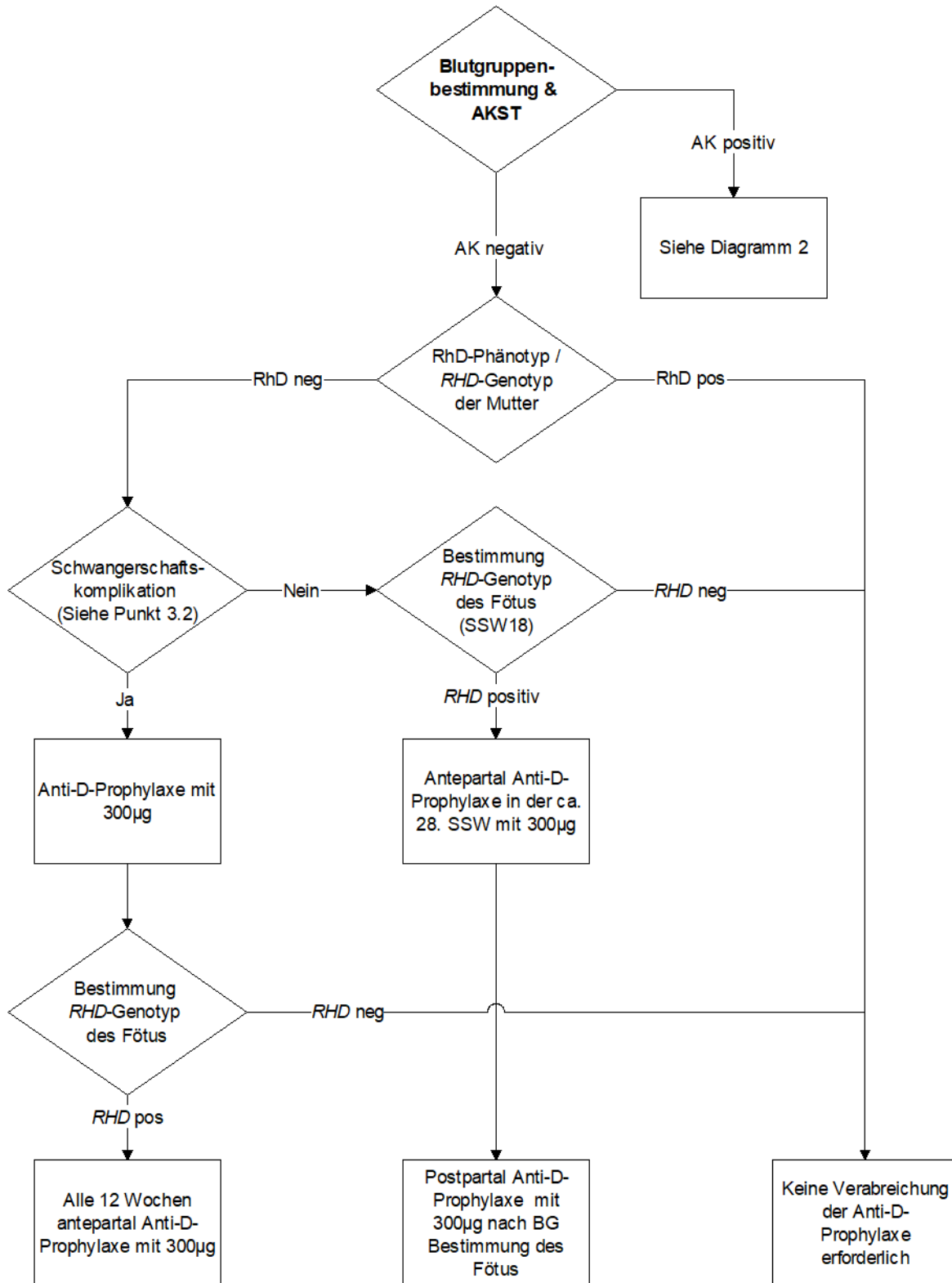
Evidenzlevel	Empfehlungsgrad
Ia Evidenz durch die Meta-Analyse von randomisierten, kontrollierten Untersuchungen	A Es ist in der Literatur, die gesamthaft von guter Qualität und Konsistenz sein muss, mindestens eine randomisierte, kontrollierte Untersuchung vorhanden, die sich auf die konkrete Empfehlung bezieht (Evidenzlevel Ia, Ib)
Ib Evidenz durch mindestens eine randomisierte, kontrollierte Untersuchung	B Es sind zum Thema der Empfehlung gut kontrollierte, klinische Studien vorhanden, aber keine randomisierten klinischen Untersuchungen (Evidenzlevel IIa, IIb, III)
IIa Evidenz durch mindestens eine gut angelegte, kontrollierte Studie ohne Randomisierung	C Es ist Evidenz vorhanden, die auf Berichten oder Meinungen von Expertenkreisen basiert und / oder auf der klinischen Erfahrung von anerkannten Fachleuten. Es sind keine qualitativ guten, klinischen Studien vorhanden, die direkt anwendbar sind (Evidenzlevel IV)
IIb Evidenz durch mindestens eine gut angelegte andere, quasi-experimentelle Studie	Good Practice Punkt Empfohlene Best Practice, die auf der klinischen Erfahrung der Expertengruppe beruht, die den Expertenbrief / Guideline herausgibt
III Evidenz durch gut angelegte, beschreibende Studien, die nicht experimentell sind, wie Vergleichsstudien, Korrelationsstudien oder Fallstudien	<input checked="" type="checkbox"/>
IV Evidenz durch Expertenberichte oder Meinungen und/oder klinische Erfahrung anerkannter Fachleute	

Übersetzt aus dem Englischen (Quelle: RCOG Guidelines Nr. 44, 2006)

Deklaration von Interessenkonflikten

- M. Hodel: keine
S. Lejon Crottet: ja, Testanbieter
L. Raio: keine
R. Zimmermann: keine
O. Lapaire: keine
C. Canellini: ja, Testanbieter
C. Henny: ja, Testanbieter
C. Niederhauser: ja, Testanbieter
S. Waldvogel: keine
S. Fontana: ja, Testanbieter





Die Kommission Qualitätssicherung der gynécologie suisse / SGGG erarbeitet Guidelines und Expertenbriefe mit der größtmöglichen Sorgfalt - dennoch kann die Kommission Qualitätssicherung der gynécologie suisse / SGGG für die Richtigkeit und Vollständigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. Die Angaben der Hersteller sind stets zu beachten, dies gilt insbesondere bei Dosierungsangaben. Aus Sicht der Kommission entsprechen Guidelines und Expertenbriefe dem aktuellen Stand der Wissenschaft zur Zeit der Redaktion. Zwischenzeitliche Änderungen sind von den Anwendern zu berücksichtigen.