

1/2019 Februar

C 42058

# gyn

*Praktische Gynäkologie*



**omnimed**  
[www.omnimedonline.de](http://www.omnimedonline.de)

# Die gesteuerte Rhesusprophylaxe – Modifizierung eines der erfolgreichsten Verfahren der modernen Medizin

Christoph Frohn

## Summary

Targeted rhesus prophylaxis (antepartum prophylaxis only in the case of a D-positive fetus after determination of fetal Rh factor from maternal blood) provides a current modification of established rhesus prophylaxis. It leads to avoidance of medically unnecessary injections of an increasingly rare blood product (anti-D immunoglobulin). The procedure has proven itself in neighboring countries on several 10,000 pregnant women and complies also with the hemotherapy guidelines in Germany since 2017. The obstacle to widespread application in Germany is currently the fact, that the costs of the laboratory examination are not covered by the statutory health insurances.

## Keywords

Rhesus prophylaxis, anti-D immunoglobulin, Morbus haemolyticus neonatorum.

## Zusammenfassung

Mit der gesteuerten Rhesusprophylaxe (präpartale Prophylaxe nur im Fall eines D-positiven Feten nach einer Bestimmung des fetalen Rhesus (Rh)-Faktors aus mütterlichem Blut) steht eine aktuelle Modifizierung der etablierten Rhesusprophylaxe zur Verfügung. Sie führt zu einer Vermeidung medizinisch überflüssiger Injektionen eines zunehmend seltenen Blutprodukts (Anti-D-Immunglobulin). Das Verfahren hat sich in Nachbarländern an mehreren 10.000 Schwangeren bewährt und entspricht auch in Deutschland seit



Abb. 1: Hydrops fetalis durch Anti-D. 41-jährige Mutter, G4P3. Die beiden jüngeren Geschwister überlebten trotz ausgeprägter Bilirubinämie, das 3. hier gezeigte Kind verstarb trotz Reanimationsmaßnahmen eine Stunde nach vaginaler Entbindung (14)

2017 den Hämotherapie-Richtlinien. Hindernis einer flächendeckenden Anwendung in Deutschland ist derzeit die Tatsache, dass die Kosten der Laboruntersuchung von den gesetzlichen Kassen nicht übernommen werden.

## Schlüsselwörter

Rhesusprophylaxe, Anti-D-Immunglobulin, Morbus haemolyticus neonatorum.

## Historischer Hintergrund: Der Morbus haemolyticus neonatorum (MHN) und die Rhesusprophylaxe

Bereits während des beginnenden 15. Jahrhunderts wurde eine familiäre Häufung von Fällen totgeborener und mit zunehmender Anzahl der Schwangerschaften immer schwerer hydropi-

scher Neugeborenen in bestimmten Familien beschrieben – womit das, was wir heute Neugeborenen-Erythroblastose beziehungsweise MHN nennen, als Ursache angenommen werden kann. Als »Erstbeschreiber« werden entweder eine französische Hebamme (1609) (1) oder der Basler Arzt und Universalgelehrte *Felix Platter* (1614) (2) genannt. Die damals grausame Erkrankung, die oft auch die Mutter das Leben kostete, weil das hydropische Baby nicht vaginal entbunden werden konnte, verlief schicksalhaft in den betroffenen Familien (Abb. 1). Natürlich bestand zu dem Zeitpunkt kein Verständnis der Pathophysiologie der Erkrankung.

1939, gut 300 Jahre später, vermuteten *Levine* und *Stetson* eine Antigen-Antikörper-Reaktion außerhalb der ABO-Blutgruppen als Ursache der Erythroblastose (5). Der Beweis gelang ihnen aufgrund sehr scharfsinniger Schluss-



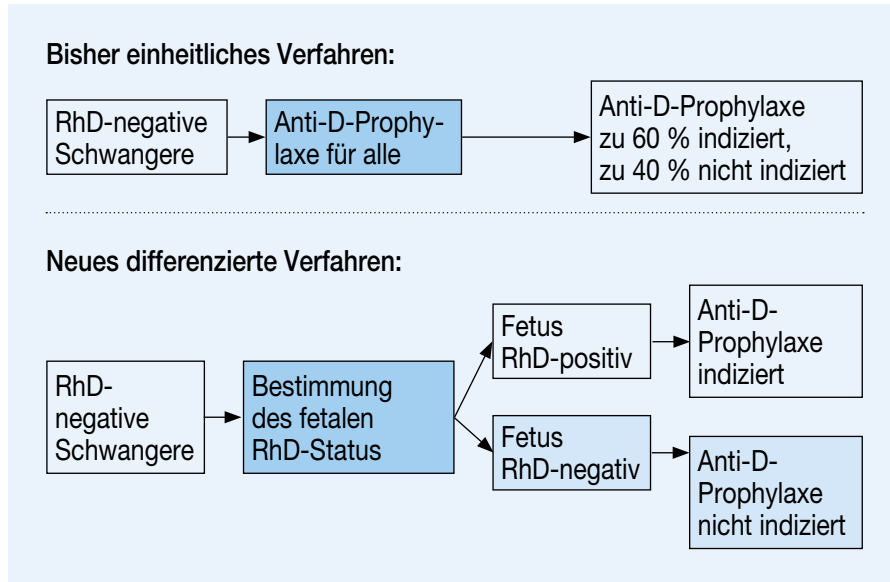


Abb. 2: Gegenüberstellung des bisherigen Vorgehens bei der Rhesusprophylaxe und der gesteuerten Prophylaxe

folgerungen: Ihnen war aufgefallen, dass eine postpartale Transfusion väterlichen Bluts an die Mutter eines neugeborenen Kindes mit MHN trotz ABO-Kompatibilität unerwartet zu einer hämolytischen Transfusionsreaktion führte. Daraus schlossen sie auf das Vorhandensein mütterlicher Antikörper gegen väterliche/fetale Blutgruppenantigene als Ursache sowohl der Transfusionsreaktion als auch des MHN. Im Zusammenhang mit der etwa zeitgleichen Entdeckung der Rhesus-Blutgruppen durch *Landsteiner* und *Wiener* (die 40 Jahre zuvor schon die ABO-Blutgruppen entdeckt hatten), war die Pathophysiologie der Erkrankung damit für die meisten Fälle erklärt: väterliche Rhesus-Antigene auf fetalen Erythrozyten induzieren im mütterlichen Organismus hämolysierende Antikörper. Diese passieren die Plazenta und führen damit zu dem seit Jahrhunderten bekannten Krankheitsbild.

Eine Therapiemöglichkeit, abgesehen von intrauterinen Transfusionen, zeichnete sich zu dem Zeitpunkt noch nicht ab. Noch 1965 schrieb der Spiegel zu dem Thema: »Rund 40.000 Kinder, so schätzen die Ärzte, sind während der letzten 14 Jahre gestorben, zu Krüppeln oder schwachsinnig geworden, ...« (3). Das Zitat belegt den Stel-

lenwert, welchen diese Erkrankung für Ärzte und Öffentlichkeit hatte – im Gegensatz zu heute. Der Spiegel war zu dem Zeitpunkt allerdings mit diesem Artikel bereits nicht mehr ganz »up to date«, da die Möglichkeit der Verhinderung einer Immunisierung der Mutter bereits seit Anfang der 1960er Jahre entwickelt wurde, insbesondere in England und auch in Deutschland (4).

Der Ansatzpunkt dieser Entwicklung, die am Ende die heute bekannte Rhesusprophylaxe hervorgebracht hatten, war wie folgt: der in Liverpool tätige Genetiker *C. A. Clarke* hatte beobachtet, dass Blutgruppe-A-Babys von 0-Müttern fast nie an MHN erkrankten. Er vermutete eine protektive Wirkung der mütterlichen Anti-A-Antikörper, in dem Sinne, dass die fetalen Antikörper hämolysiert werden, bevor sie eine Immunisierung hervorrufen. Er postulierte, dass analog dazu eine Gabe von Anti-D dieselbe Wirkung haben sollte – und er hatte Recht (5). Dies zeigten seine eigenen Studien sowie parallel durchgeführte Studien in Deutschland und in den USA (4).

Bereits 1967 wurde die Rhesusprophylaxe in Australien landesweit empfohlen. England, Deutschland, Schweden und Finnland folgten bald. Schnell

stellte sich heraus, dass eine zusätzlich zur peripartalen Prophylaxe erfolgende präpartale Prophylaxe das MHN-Risiko noch einmal drastisch senkt. Grob kann man sagen: 1/10 des Ausgangsrisikos mit Prophylaxe nur peripartal; 1/100 des Risikos mit peri- und präpartaler Prophylaxe.

In Deutschland wurde die Prophylaxe über einen langen Zeitraum dennoch nur peripartal im Falle eines Rh-D-positiven Feten durchgeführt, die Empfehlung einer präpartalen Prophylaxe zur sicheren Vermeidung einer Immunisierung findet sich, trotz schon länger publizierter wissenschaftlicher Evidenz (9), erst 1990 in den Mutterschaftsrichtlinien.

## Aktueller Stand

Die Erythroblastose durch Anti-D-Antikörper kommt seitdem in zirka 300 Fällen pro Jahr in Deutschland vor, darunter 0–1 Todesfälle (13). Zum Vergleich: in den 1960er Jahren starben etwa 500 Neugeborene infolge des MHN bei Tausenden von betroffenen Schwangerschaften. Ursache ist heute oft eine nicht richtliniengerechte Prophylaxe. Eine Erythroblastose durch weitere Antikörper als Nicht-D-Antikörper tritt – wie zu erwarten – weiterhin mit unveränderter Häufigkeit auf, beispielsweise durch das ebenfalls starke Rhesus-Antigen c.

Immer problematischer wird die Beschaffung ausreichender Mengen des Rhesus-Immunglobulins. Dieses wird aus humanen Plasmaspenden hergestellt, nachdem man die D-negativen Spender wiederholt mit einigen Millilitern D-positiven Fremdbluts immunisiert hat. Dieses Verfahren ist – aus arzneimittelrechtlichen und ethischen Gründen – zunehmend schwieriger durchführbar. Biotechnologisch hergestellte monoklonale Anti-D-Antikörper – ein naheliegender und von verschiedenen Arbeitsgruppen verfolgter Ansatz – waren bisher in klinischen Studien deutlich weniger effektiv als die bisher verwendeten Hyperimmun-

globuline (12), davon abgesehen wären die Kosten für ein derartiges Präparat vermutlich sehr hoch.

## Gesteuerte Prophylaxe

Etwa 40 % der D-negativen Schwangeren tragen einen D-negativen Fetus und benötigen deswegen keine Prophylaxe. Dies wird bei der peripartalen Prophylaxe bekanntlich berücksichtigt, welche in Abhängigkeit vom D-Status des Feten erfolgt.

Im Gegensatz dazu erfolgt die präpartale Prophylaxe bisher immer, da der fetale Rhesus-Status in der Regel bis zur Geburt unbekannt ist. Damit erfolgen 40 % der präpartalen Prophylaxegaben ohne tatsächliche Indikation, das entspricht allein in Deutschland annähernd 50.000 Gaben pro Jahr.

Unter einer gesteuerten Prophylaxe versteht man die Prophylaxegabe nur im Fall eines D-positiven Feten nach einer Bestimmung des fetalen Rh-Faktors aus mütterlichem Blut (Abb. 2).

Dazu wurden bereits vor vielen Jahren molekulardiagnostische Methoden etabliert, die eine nicht-invasive Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors D aus mütterlichem Blut ermöglichen. Basis ist die kontinuierliche Freisetzung fetalen genetischen Materials aus Synzytiotrophoblastenzellen in das mütterliche Blut.

Die Labortests müssen sicher erkennen, ob ein Rh(D)-positives Signal detektierbar ist, wenn ja, kann es nur von Feten stammen, der damit D-positiv ist. In dem Fall benötigt dessen Mutter die Prophylaxe. Das Verfahren der Wahl ist derzeit die »Real-Time Polymerase Chain Reaction« (PCR). Diese ermöglicht im Gegensatz zur klassischen PCR (Amplifikat: ja/nein) eine semiquantitative Aussage (nach wie vielen Zyklen wird ein Amplifikat detektierbar?) und eignet sich damit besonders gut zum Nachweis sehr kleiner DNS-Mengen (Abb. 3).

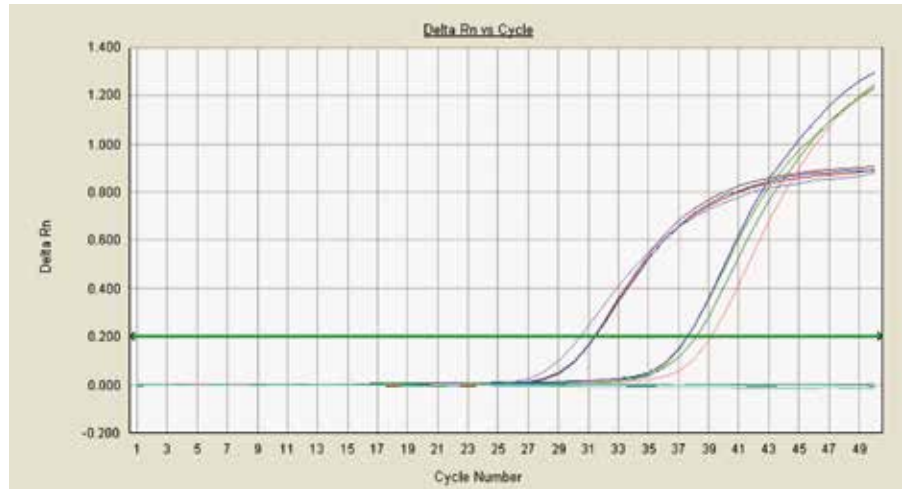


Abb. 3: Prinzip des »Real-Time Polymerase Chain Reaction« (RT-PCR)-Nachweises des fetalen Rhesusfaktors. Die Grafik zeigt die Menge an amplifiziertem RhD-Gen (y-Achse) in Abhängigkeit von der Zahl der Amplifikationszyklen (x-Achse) für 8 Patientenproben von D-positiven Individuen (hellblau, rot, blau, braun); D-negativen Proben (türkis, hellblau) und 4 negativen Schwangeren mit D-positivem Fetus (blau, hellgrün, grün, orange). Bei den D-positiven Patientinnen überschreitet die Amplifikatmenge bereits nach 31 Zyklen die Grenze, bei D-negativen Schwangeren mit D-positivem Feten muss aufgrund der geringen Menge an fetaler DNS in der Probe eine deutlich höhere Zyklenzahl durchgeführt werden. Bei der Konstellation D-negativ/D-negativ kommt es auch nach einer noch wesentlich höheren Zyklenzahl (> 50) nicht zu einem nachweisbaren Amplifikat

Die Sensitivität liegt im Ergebnis bei 99,9 %, ermittelt an fast 26.000 Patientinnen (6, 8).

Dies bedeutet im Umkehrschluss, dass bei maximal einer von 1.000 Schwangeren, die eine Prophylaxe benötigen, diese präpartal unterlassen würde. Außerdem: Auch das bisherige Vorgehen geht mit dem Risiko einer unterlassenen Prophylaxe einher, falls die Rhesusbestimmung des Neugeborenen falsch-negativ ist. Dieses Risiko liegt mindestens in der gleichen Größenordnung – ursächlich sind in diesen Fällen Verwechslungen im Kreißsaal und auch unvermeidliche serologische Fehlbestimmungen wegen mutierter Rhesus D-Gene. In diesen Fällen würde nur im Rahmen der gesteuerten Prophylaxe der Fehler auffallen und eine im Rahmen des bisherigen Vorgehens eintretende Immunisierung sicher verhindert werden.

Aufgrund dieser Daten wird die gesteuerte Prophylaxe bereits seit vielen Jahren in den Niederlanden und in Dänemark flächendeckend eingesetzt – mit sehr guten Erfahrungen (7). In der

Deutschland ist die aktuelle Situation (Stand: Herbst 2018) wie folgt:

- Die wissenschaftlichen Richtlinien der Bundesärztekammer (BÄK) (Richtlinien Hämotherapie, die hier maßgeblich sind, da es bei der Rh-Prophylaxe um die Gabe eines Blutprodukts handelt), lassen die gesteuerte Prophylaxe ausdrücklich zu, wenn ein validiertes Verfahren eingesetzt wird.

- Damit wird auch den Vorgaben des Transfusionsgesetzes Rechnung getragen, blutproduktsparende Maßnahmen einzusetzen.

- In die Mutterschafts-Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), welche insbesondere auch die Kostenübernahme durch gesetzliche Krankenkassen regeln, hat die Prophylaxe bisher noch nicht Einzug gehalten, das Institut für Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen hat eine im Ergebnis offene Stellungnahme abgegeben (9).

Insgesamt bleibt also festzuhalten: der Einsatz ist aus ärztlicher Sicht zumindest möglich, wenn nicht geboten; eine

Kostenübernahme durch die gesetzlichen Kassen erfolgt derzeit nicht. Das verantwortliche Labor muss das Verfahren intern sorgfältig validiert haben.

## Fazit: Pro und Kontra gesteuerte Rhesusprophylaxe

### Pro

- Vermeidung einer unnötigen Injektion.
- Vermeidung unnötiger, wenn auch minimaler Infektionsrisiken durch das Immunglobulinpräparat.
- Vermeidung des Anaphylaxierisikos durch das Immunglobulinpräparat von etwa 1:1.000 Injektionen (11).
- Reduzierung des Verbrauchs an zunehmend schwieriger zu gewinnendem Anti-D-Serum.
- Vermeidung der Fremdblutgabe an gesunde Plasmaspender.
- Kostenersparnis im Hinblick auf Anti-D-Serum.
- Vermeidung eines minimalen Risikos einer unterlassenen peripartalen Anti-D-Gabe bei falsch-negativer Bestimmung des neonatalen Rhesusfaktors.

### Kontra

- Minimales Risiko einer unterlassenen präpartalen Anti-D-Gabe im 3. Trimenon bei falsch-negativer Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors.
- Zusätzliche Laborkosten.

### Literatur

1. Bowman JM (1998): RhD Hemolytic Disease of the Newborn. *N Engl J Med* 339, 1775–1777
2. Behrens O, Schneider J (2000): Diagnostik und Therapie des M. haemolyticus fetalis. *Gynäkologie* 33, 812–827
3. Spiegel online (1965): Rettung bei Rh-Zwist. *Der Spiegel* 6. [www.spiegel.de/spiegel/print/d-46169326.html](http://www.spiegel.de/spiegel/print/d-46169326.html)
4. Finn R, Clarke CA, Donohoe WT, McConnell RB, Sheppard PM, Lehane D, Kulke W (1961): Experimental studies on the prevention of Rh haemolytic disease. *Br Med J* 1, 486–490
5. Levine P, Stetson RE (1939): Unusual Case of Intragroup Agglutination. *JAMA* 113, 1256–1257

6. Finning KM, Martin PG, Soothill PW, Avent ND (2002): Prediction of fetal D status from maternal plasma: introduction of a new non-invasive fetal RHD genotyping service. *Transfusion* 42, 1079–1085
7. de Haas M, Thurik FF, van der Ploeg CP, Veldhuisen B, Hirschberg H, Soussan AA, Woortmeijer H, Abbink F, Page-Christiaens GC, Scheffer PG, Ellen van der Schoot C (2016): Sensitivity of fetal RHD screening for safe guidance of targeted anti-D immunoglobulin prophylaxis: prospective cohort study of a nationwide programme in the Netherlands. *BMJ* 355, i5789
8. Legler TJ (2012): Diagnostik fetaler Rh-Faktoren aus mütterlichem Blut. 16. Jahrestagung der IGLD, Essen, 15. bis 17. März
9. Clarke CA (1989): Preventing Rhesus Babies: the Liverpool research and follow up. *Arch Dis Child* 64 (12), 1734–1740
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2018): IQWiG-Berichte – Nr. 607: Nicht invasive Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors zur Vermeidung einer mütterlichen Rhesussensibilisierung. Auftrag D16-01, Version 1.0, Stand 20. März. [www.iqwig.de/download/D16-01\\_Bestimmung-fetaler-Rhesusfaktor\\_Abschlussbericht\\_V1-0.pdf](http://www.iqwig.de/download/D16-01_Bestimmung-fetaler-Rhesusfaktor_Abschlussbericht_V1-0.pdf)
11. CSL Behring (2018): Rhophylac 300: Fachinformation. [www.cslbehring.de/docs/619/979/Fachinformation\\_Rhophylac\\_300.pdf](http://www.cslbehring.de/docs/619/979/Fachinformation_Rhophylac_300.pdf)
12. Kumpel BM (2007): Efficacy of RhD monoclonal antibodies in clinical trials as replacement therapy for prophylactic anti-D immunoglobulin: more questions than answers. *Vox Sang* 93 (2), 99–111
13. Legler T (2018): Anti-D-Prophylaxe bei RhD-negativen Frauen. *Hämotherapie* 31, 29–37
14. Zineb B, Boutaina L, Ikram L, Driss MR, Mohammed D (2015): Serious materno-fetal alloimmunization: about a case and review of the literature. *Pan Afr Med J* 22, 137

*Anschrift des Verfassers:*

*Priv.-Doz. Dr. med Christoph Frohn  
Zentrallabor  
Labor Dr. Kramer und Kollegen  
Lauenburger Straße 67  
21502 Geesthacht  
E-Mail [c.frohn@ladr.de](mailto:c.frohn@ladr.de)*