

## Expertenbrief Nr. 68

(siehe auch: [http://sggg.ch/de/members\\_news/1005](http://sggg.ch/de/members_news/1005))Kommission Qualitätssicherung  
Präsident Prof. Dr. med. Daniel Surbek

**gynécologie** Société Suisse de Gynécologie et d'Obstétrique  
**suisse** Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe  
Società Svizzera di Ginecologia e Ostetricia

## Empfehlungen\* zur Anti-D-Immunglobulin-Gabe in der Schwangerschaft (Anti-D-Prophylaxe)

Fetale RH-Gene können durch die «cell free fetal DNA» (cffDNA) im mütterlichen Plasma nachgewiesen werden. Laut neuen gesicherten Studiendaten lässt sich der Nachweis ab der 18. Schwangerschaftswoche (SSW) mit einer Sensitivität von 99,82% erbringen. Deshalb empfiehlt sich bei allen RhD-negativen Schwangeren zwischen der 18. und 24. SSW die molekulargenetische fetale RHD-Bestimmung aus dem mütterlichen Blut. Dieser Expertenbrief ersetzt die Empfehlungen der AFMM, «Anti-D-Rhesus-Prophylaxe», von 2006.

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)

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-negative Mutter, RhD-positiver Fetus). Bei konsequenter

Bestimmung des fetalen RHD-Status bei RhD-negativen schwangeren Frauen kann in der Schweiz auf zirka 40% aller prophylaktischen Anti-D-Gaben während der Schwangerschaft verzichtet werden. Das 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.

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.

### Zusammenfassung

Dieser Expertenbrief ersetzt die Empfehlungen der AFMM, «Anti-D-Rhesus-Prophylaxe», von 2006 (1). Fetale RH-Gene können durch die «cell free fetal DNA» (cffDNA) im mütterlichen Plasma nachgewiesen werden. Der Nachweis der fetalen RH-Gene wird durch das Schwangerschaftsalter beeinflusst. Nach der 18. Schwangerschaftswoche (SSW) lässt sich die nicht invasive fetale RHD-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). Zu bedenken ist, dass in dieser Metaanalyse Studien einfließen, welche die NIPT des fetalen RH-Faktors bereits ab der 12. SSW bestimmten. Dabei ist klar festzuhalten, dass ab der 18. SSW eine Sensitivität von 99,82% erreicht wird (3).

Deshalb empfiehlt sich bei allen RhD-negativen Schwangeren **zwischen der 18. und der 24. SSW** die molekulargenetische fetale RHD-Bestimmung aus dem mütterlichen Blut. **Bei positiver fetaler RHD** wird wie bewährt in der 28. SSW eine Anti-D-Prophylaxe mit 300 µg 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 usw.) 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.

Der Algorithmus zum Vorgehen: siehe Abbildung 1 und 2.

### Abklärungen

#### Schwangerschaftskontrollen zwischen der 8. und 12. SSW

Diese umfassen:

- die ABO-Blutgruppenbestimmung
- die RhD-Antigen-Bestimmung inklusive RhD-Varianten (Partial-RhD und «RhD weak»)
- den Antikörper-(AK-)Suchtest zum Nachweis irregulärer erythrozytärer Alloantikörper (IAT).

**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 jederzeit mit dem Labor Kontakt aufgenommen werden.

#### Schwangerschaftskontrolle zwischen der 18. und 24. SSW

Bei RhD-negativen Schwangeren empfiehlt es sich, die molekulargenetische fetale RHD-Bestimmung aus dem mütterlichen

Blut vorzunehmen. Nach der 18. SSW ist diese Diagnostik hinreichend zuverlässig, um die Durchführung einer Anti-D-Prophylaxe davon abhängig zu machen.

### Interpretation der fetalen RHD-Bestimmung

Hierbei gilt:

- bei positiver fetaler RHD: Anti-D-Prophylaxe wie in den Empfehlungen aufgeführt
- bei negativer fetaler RHD: 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 RHD-Bestimmung in der Schwangerschaft ist eine postpartale RhD-Blutgruppenbestimmung beim Neugeborenen durchzuführen.

**HINWEIS:** Das durchführende Labor soll die Qualitätsstandards, welche in den Empfehlungen der SVTM und der 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.

### Schwangerschaftskontrolle in der 28. SSW

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 RHD-negativem Fetus wird kein AK-Suchtest durchgeführt.

**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.

Die Durchführung eines weiteren AK-Suchtestes ist bis zur Geburt nicht mehr erforderlich, vorausgesetzt, der AK-Suchtest war negativ bzw. es fand sich kein für die Schwangerschaft rele-

vanter AK in der Frühschwangerschaft, und es erfolgte bis zur Geburt keine Transfusion bei der Schwangeren.

### Indikationen zur Anti-D-Prophylaxe

#### Antepartal

Die Anti-D-Prophylaxe wird bei RhD-negativen Schwangeren empfohlen.

**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.

Ausnahmen für eine Anti-D-Prophylaxe:

- Der Fetus ist RHD-negativ (siehe oben)
- Der biologische Vater ist RhD-negativ, und der Arzt vertraut der Anamnese
- Vorliegen einer Anti-D-Immunisierung.

#### Schwangerschaftskomplikationen

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

- Spontanaborte ohne Kürettage
- Eingriffe wie
  - Abruptio (medikamentös oder chirurgisch)
  - Aborte (medikamentös oder chirurgisch)
  - Blasenmole
  - Chorionzottenbiopsie
  - Amniozentese
  - Kordozentese
  - fetale Punktionen
- Extrateringraviddität
- vaginale Blutungen (Abortus imminens, vorzeitige Plazentalösung, Placenta praevia)
- äussere Wendung
- Bauchtrauma.

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.

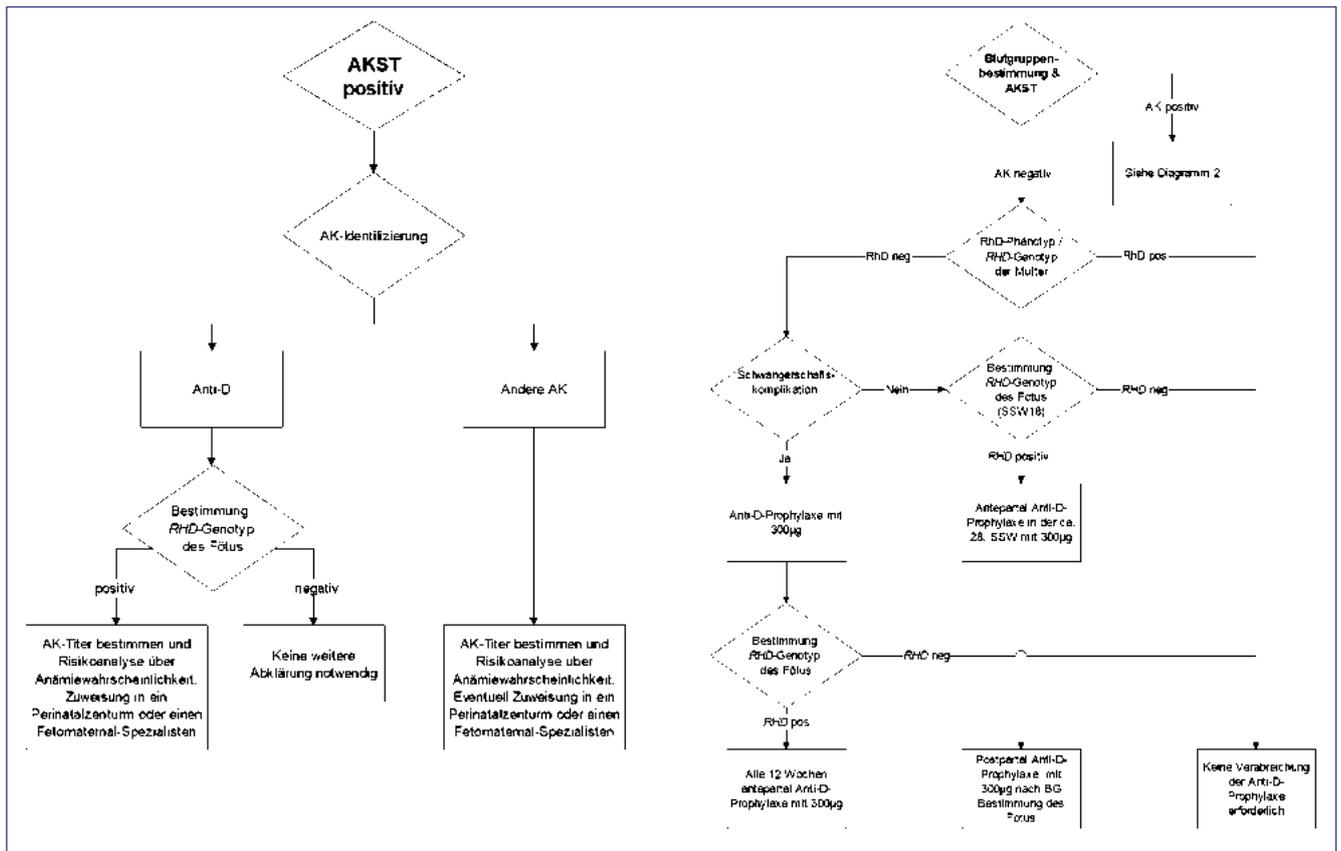
Die Bestimmung des fetalen RHD-Status bei Schwangerschaftskomplikationen in Notfallsituationen ist nicht zielführend. Jedoch ist zur Verhinderung der nächsten Anti-D-Gabe nach 12 Wochen eine fetale RHD-Bestimmung aus dem mütterlichen Blut im Intervall sinnvoll.

#### 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 von 72 Stunden nach der Geburt erfolgen. Falls diese unterlassen wurde, soll sie bis 14 Tage nach Geburt nachgeholt werden.

#### Abkürzungen

Rhesus	Rh
RhD (serologisch)	RhD
RHD (molekularbiologisch)	RHD
free fetal DNA	ff-DNA
indirekter Antihumanglobulin-Test (indirekter Coombs-Test)	IAT
direkter Antihumanglobulin-Test (direkter Coombs-Test)	DAT
Schwangerschaftskomplikation	SSK
Schwangerschaftswoche	SSW
Antikörper	AK
Immunglobuline	Ig
Extraterine Graviddität	EUG
Intravenös	i.v.
Intramuskulär	i.m.
«Type and Screen» (Blutgruppenbestimmung und AK-Suchtest)	T&S



Algorithmus für die Antikörperbestimmung ab 8. bis 12. SSW zur eventuellen Anti-D-Prophylaxe Rhesus

### 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. unten, Abschnitt «Dosierung»).

### Durchführung der Anti-D-Prophylaxe

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

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

Zur Kontrolle einer ausreichenden Anti-D-Gabe muss 24 bis 48 Stunden nach Anti-D-Gabe ein indirekter Antiglobulin-(Coombs-)Test (IAT) durchgeführt werden, welcher positiv ausfallen muss. Bei einem negativen IAT-Resultat muss eine feto-maternale Massentransfusion aktiv gesucht respektive ausgeschlossen werden. Eine erste Schätzung liefert der Kleihauer-Test ( $\text{Anteil \% fetaler Ec im Kleihauer-Test} \times 5 = \text{ml transfundiertes Blut}$ ). Zur genauen Bestimmung der transfundierten Menge

kann eine Flow-Zytometrie (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 Hämoglobino-pathie (z.B. Thalassämie) mit persistierend erhöhten HbF-Werten bei der Mutter assoziiert sein kann.

### 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).

### 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.

Referenzen:

- Zimmermann R: Anti-D-Rhesusprophylaxe. Schweiz Med Forum 2006; 6: 749–751.
- 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.
- Chitty LS et al: Diagnostic accuracy of routine antenatal determination of fetal RHD status across gestation: population based cohort study. BMJ 2014; 349: g5243.
- Flegel WA: How I Manage Doors and Patients with Weak D phenotype. Current Opinion in Hematology 2006; 13: 476–483.
- Transfusionsmedizinische Laboruntersuchungen an Patientenproben. Empfehlungen der SVTM und der B-CH SRK. Version 8, 2019.
- 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.
- Rhophylac® 300. Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®. CSL Behring AG. Stand 25.08.2016.

Weiterführende Literatur:

- Flegel WA: Molecular genetics of RH and its clinical application. Transfus Clin Biol 2006; 13: 4–12.
- Maddocks DG, Alberry MS, Attalakos G, et al.: The SAFE project: towards non-invasive prenatal diagnosis. Biochemical Society transactions 2009; 37: 460–465.
- Rouillac-Le Scieillour 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: 572–577.
- 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: 2679–2685.
- 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: 1281–1289.
- 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: 333–339.
- 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; 5(3): 180–188.
- 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>

**Empfehlung**

- RhD-negative Schwangere** müssen über die **Möglichkeit der nicht invasiven molekulargenetischen fetalen RHD-Bestimmung** und damit über den potenziellen 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 der 24. SSW durchgeführt.
- Bei positiver fetaler RHD** wird **wie bewährt** in der 28. SSW eine Anti-D-Prophylaxe mit 300 µg 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 usw.) 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.

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

**\* Evidenzlevel und Empfehlungsgrade der Therapieangaben**

**Evidenzlevel**

- Ia** Evidenz durch die Metaanalyse von randomisierten, kontrollierten Untersuchungen
- Ib** Evidenz durch mindestens eine randomisierte, kontrollierte Untersuchung
- Ila** Evidenz durch mindestens eine gut angelegte, kontrollierte Studie ohne Randomisierung
- Ilb** Evidenz durch mindestens eine gut angelegte andere quasiexperimentelle Studie
- III** Evidenz durch gut angelegte, beschreibende Studien, die nicht experimentell sind, wie Vergleichsstudien, Korrelationsstudien oder Fallstudien
- IV** Evidenz durch Expertenberichte oder Meinungen und/oder klinische Erfahrung anerkannter Fachleute

**Empfehlungsgrad**

- 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).
- B** Es sind zum Thema der Empfehlung gut kontrollierte, klinische Studien vorhanden, aber keine randomisierten, klinischen Untersuchungen (Evidenzlevel Ila, I Ib, III).
- 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).
- Good-Practice-Punkt**  
Empfohlene Best Practice, die auf der klinischen Erfahrung der Expertengruppe beruht, die den Expertenbrief/die Guideline herausgibt.

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