

Die erythrozytäre fetomaternale Alloimmunisierung

B. Eggel-Hort, G. Canellini, Zentralinstitut der Spitäler, Spital Wallis, Sitten

Einleitung

Die erythrozytäre maternale Immunisierung (IFM) betrifft 12 Fälle auf 1'000 Geburten pro Jahr [1]. Sie entsteht durch eine Immunisierung der Mutter gegenüber einem vom biologischen Vater auf den Fötus übertragenen erythrozytären Antigen. Die Immunisierung erfolgt aufgrund einer fetomaternalen Blutung, die vor allem im Verlauf des 3. Quartals oder bei der Entbindung auftritt. Die IFM hat im Verlauf der ersten Schwangerschaft nur geringe klinische Auswirkungen. Eine fetale oder neonatale Anämie wird in den folgenden Schwangerschaften auftreten, indem die anamnestiche Immunantwort aktiviert wird. Diese fördert die Produktion von Antikörpern des Typs IgG, welche die Plazentaschranke überwinden und zu einer Phagozytose der fetalen Erythrozyten führen können. Gewisse hämolytische Antikörper wie der Anti-Kell, welcher die fetale Erythropoese blockiert, führen ab der ersten Schwangerschaft zu einer Anämie.

Die IFM-Rate beträgt 4/1000 Geburten [1]. Die schwerste Form der fetalen Anämie kann zu einer Anasarka, zum fetalen Tod in utero oder, beim Neugeborenen, zu einer freien Hyperbilirubinämie mit einer irreversiblen Schädigung der Basalganglien (Kernikterus) führen.

Involvierte Antikörper

Es handelt sich um Antikörper des Typs IgG, die gegen ein auf den Erythrozyten des Fötus vorhandenes Antigen gerichtet sind. Die Tabelle 1 listet die häufigsten Spezifitäten und ihr Risiko für eine perinatale Anämie auf. Am häufigsten kommt die Immunisierung ABO vor (20% der Fälle). Sie ist selten problematisch, denn die Isoagglutinine Anti-A und Anti-B sind überwiegend vom Typ IgM und die Antigene ABO drücken sich beim Fötus nur schwach aus. Die schweren Fälle (1%) treten hauptsächlich bei der Konstellation Mutter/Kind O/A bei Kaukasierinnen und O/B bei Afrikanerinnen auf [1]. Die Antikörper der Gruppe 3 (siehe Tabelle 1) haben keine klinische Bedeutung und erfordern keine besondere Überwachung.

Gruppe	Antikörper	Anämie des Fötus (TIU)	Anämie des Neugeborenen
Gruppe 1	Anti-D	JA (6-64%)	JA
	Anti-K	JA (26%)	JA
	Anti-c	JA (10%)	JA
	Anti-E	JA (2%)	JA
Gruppe 2	Anti-e	In Ausnahmefällen	JA
	Anti-C	In Ausnahmefällen	JA
	Anti-Fya, anti-Fyb	In Ausnahmefällen	JA
	Anti-Jka, anti-Jkb	In Ausnahmefällen	JA
	Anti-Kpa	In Ausnahmefällen	JA
	Anti-M	In Ausnahmefällen	JA
Gruppe 3	Anti-S	In Ausnahmefällen	JA
	Anti-s	In Ausnahmefällen	JA
	Anti-Lea/Leb	NEIN	NEIN
	Anti-Lua/Lub	NEIN	NEIN
	Anti-P1	NEIN	NEIN
	Anti-Bga/Bgb	NEIN	NEIN
	Anti-HI	NEIN	NEIN

Tabelle 1: Risiko einer klinisch signifikanten IFM gemäss Spezifität des Antikörpers. TIU= Transfusion in utero

Prävention der IFM

Die Prävention der Rhesus-IFM besteht in der Injektion von Immunglobulinen Anti-D (Rhopylac® 300µg) bei der schwangeren, nicht immunisierten Frau Rh-. Die Immunglobuline Anti-D werden aus dem Plasma von mit Blut Rh+ immunisierten Männern gewonnen. Diese Prophylaxe wird während des dritten Quartals der Schwangerschaft (28. SA) und innerhalb von 72 Stunden nach der Entbindung verabreicht, wenn das Kind Rh+ ist. Vor der Injektion erfolgt systematisch eine Suche nach irregulären Antikörpern (RAI), um zu überprüfen, ob nicht eine vorgängige Immunisierung vorhanden ist. Zusätzliche Injektionen werden als gezielte Prävention in Betracht gezogen bei immunisierenden Vorfällen wie Fehlgeburt, Zwischenblutungen, Traumata, Amniozentese/Chordozentese, geburtshilfliche Eingriffe, usw. [2]. Dank dieser Prävention ist das Risiko der Anti-D-Immunisierung von 16% auf 0.2% gesunken [1]. Bei hohem Risiko eines bedeutenden Durchgangs von fetalen Erythrozyten kann dieses Volumen mit dem Kleihauer-Test gemessen werden, so dass die Prophylaxe angepasst werden kann.

Die Auswahl von Blut eines Rhesus-Kell-kompatiblen Phänotyps, der die negativen Antigene CcEe und/oder K respektiert, erfolgt für die Transfusion bei Frauen, die seit mehreren Jahren im gebärfähigen Alter sind.

Fetale Genotypisierung RHD anhand des Bluts der Mutter

Es ist möglich, die Anti-D-Prophylaxe gemäss der Rhesusgruppe des Fötus zu

bestimmen, indem die fetale Genotypisierung RHD durchgeführt wird. Freie fetale extrazelluläre DNA, die von der Plazenta freigesetzt wird, zirkuliert ab dem ersten Quartal (1 bis 6%) der Schwangerschaft im Blut der Mutter. Ihr Anteil nimmt im Verlauf der Schwangerschaft zu. Eine PCR mit einer Entnahme bei der Mutter ab der 12. SA kann bestimmen, ob das fetale Gen RHD vorhanden ist oder nicht. Die Sensibilität des Tests und sein prädiktiver negativer Wert betragen annähernd 99,9% [3]. Bei einem negativen Ergebnis führen gewisse Zentren 4 bis 6 Wochen später eine 2. Entnahme durch, wenn die Methode keine Kontrolle der Amplifikation der fetalen DNA beinhaltet. Durch diesen Test kann eine Injektion von Rhophylac® bei Frauen, deren Fötus Rh- ist, eingespart werden. In Situationen aktiver Anti-D-Immunisierung identifiziert die Genotypisierung einen Fötus Rh+ mit Anämierisiko.

Immunhämatologische Überwachung der schwangeren Frau

Eine Rhesus-Blutgruppe ABO und eine RAI werden im ersten Quartal und bei der Entbindung empfohlen. Im 3. Quartal erfolgt bei schwangeren Frauen Rh- vor der Injektion von Rhophylac (in der 28. SA) eine zusätzliche RAI [2]. Ein passiver Anti-D wird durch eine negative RAI vor der Injektion und sein Verschwinden im Verlauf der Zeit definiert (alle 3 Wochen Reduktion seiner Konzentration um die Hälfte) [4] (siehe Abbildung 1).

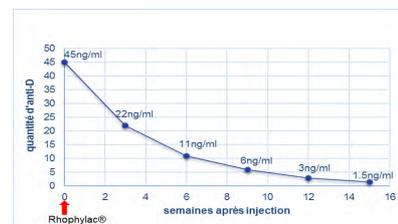


Abbildung 1: Erwartete Konzentration des Anti-D nach der Injektion von Rhophylac® 300µg. Die Konzentration von Anti-D reduziert sich alle 3 Wochen um die Hälfte. Die Positivität der RAI nach der Injektion hängt von der Zeit nach der Injektion und von der Sensibilität des Tests ab [4].

Die RAI des ersten Quartals identifiziert rund 75% der antierythrozytären Antikörper, von denen die Hälfte keine klinische Bedeutung hat. Das Versagen des ersten Screenings aufgrund einer späten Immunisierung oder der schwachen Konzentration eines Antikörpers wird bei Zwillingsschwangerschaften, nach Amniozentese/Choriozentese und nach Transfusion beschrieben. In diesen Situationen besteht also potenziell ein Nutzen einer RAI im 3. Quartal [1]. Eine falsch negative RAI ist beim Vorhandensein von Antikörpern zu beobachten, die sich gegen die in geringer Menge vorkommenden Antigene richten, welche in den benutzten Reagenzien nicht enthalten sind. Ein Verdacht auf eine Alloimmunisierung bei der Geburt besteht angesichts einer hämolytischen Anämie mit direkt positivem Coombs-Test beim Kind.

Überwachung der IFM

Wenn der Alloantikörper klinisch bedeutend ist, erfolgt eine Titration. Dieser Test ist nicht standardisiert und die benutzte Methode kann von Labor zu Labor unterschiedlich sein. Es wird empfohlen, die Entwicklung des Titers regelmässig zu überprüfen. Bei einer Erhöhung der Werte oder wenn der Antikörper zur Gruppe 1 gehört, sollte dies mindestens einmal pro Monat oder häufiger erfolgen (siehe Tabelle 1). Für den Anti-D und in Analogie für die übrigen Situationen ist eine kritische Schwelle von 1/16-1/32 berücksichtigt worden. Allerdings erweisen sich gewisse Antikörper bereits bei tieferen Titern als gefährlich, so zum Beispiel der Anti-Kell ab 1/4.

Wenn der kritische Titer des Antikörpers erreicht ist und der Fötus das inkompatible Antigen ausdrückt (Ergebnis der fetalen Genotypisierung RHD oder des väterlichen Phänotyps), wird die geburtshilfliche Überwachung durch Echo-Doppler weitergeführt. Die Messung der systolischen Geschwindigkeit in der mittleren fetalen Hirnarterie, die ab der 16. SA erfolgt, korreliert mit dem Hämoglobingehalt. Eine Geschwindigkeit > 1.5-mal des medianen Werts für das geburtsfähige Alter ist prädiktiv für eine Anämie, die einen Eingriff erfordert

Literatur

- J. Webb, M. Delaney. Red Blood Cell Alloimmunization in the Pregnant Patient. Transfus Med Rev 2018;32:213-219
- Prophylaxie anti-D de la sensibilisation Rhésus. Recommandations actualisées de l'Académie de médecine foeto-maternelle du 24 juillet 2005 à Lugano. Forum Med Suisse 2006 ; 6 :749-751
- M. de Haas et al. Sensitivity of fetal RHD screening for safe guidance of targeted anti-D immunoglobulin prophylaxis: prospective cohort study of a nationwide programme in the Netherlands. British Med J 2016;355:i5789.
- S. Huguot-Jacquot et al. Diagnostic et suivi biologiques des allo-immunisations anti-érythrocytaires chez la femme enceinte. Revue Francophone Des Laboratoires 2015; 470:73-80

Abkürzungen: IFM: fetomaternale Immunisierung; PCR: polymerase chain reaction; RAI: Suche nach irregulären Antikörpern; SA: Woche(n) nach der Amenorrhoe

Kontaktperson

Dr. med. Giorgia Canellini

giorgia.canellini@hopitalvs.ch