



Immunhämatologische Überwachung in der Schwangerschaft

P.-Y. Lovey, M. Stalder, D. Aymon, S. Meyer-Monard, Zentralinstitut der Walliser Spitäler, Sitten und Spitalzentrum Mittelwallis

Pathophysiologie

Der Übergang von fetalen Erythrozyten in den mütterlichen Blutkreislauf kann eine Alloimmunisierung hervorrufen. Es handelt sich dabei um eine Produktion von Antikörpern gegen Oberflächen-Erythrozytenantigene, die die Mutter nicht besitzt. Diese so genannten irregulären Antikörper sind plazentagängig und können beim Feten eine Hämolyse hervorrufen. Am häufigsten ist die Bildung von irregulären Anti-D-Antikörpern bei Rhesus negativen Müttern mit einem Rhesus positiven Vater. Eine Alloimmunisierung kann auch gegenüber anderen Blutgruppen, insbesondere dem Rhesussystem (Antigene C, c, D, E, e) und den Systemen Kell, Kidd, Duffy und seltener (< 1%) gegen andere Antigene auftreten. Insgesamt sind die Antigene D, c, E und K (Kell) an mehr als 90% der fetomaternalen Inkompatibilitäten beteiligt. Die ABO-Inkompatibilität (Vorliegen von regulären Anti-A, Anti-B oder Anti-AB-Antikörpern) im mütterlichen Blut ist normalerweise klinisch nicht relevant.

Die Wahrscheinlichkeit einer Alloimmunisierung steigt mit der Dauer der Schwangerschaft und nach geburtshelferischen Massnahmen. Das Vorliegen eines Alloantikörpers bei einer Schwangeren bedeutet nicht automatisch, dass der Fetus eine Hämolyse erleidet. Das Risiko hängt von der Spezifität des Antigens ab (Tabelle 1), der Bedeutung und Art der Alloimmunisierung (höheres Risiko mit den Immunglobulinen IgG1 und IgG3) und steigt noch weiter nach wiederholten Expositionen, insbesondere nach Geburten und Fehlgeburten (sekundäre Antwort).

System	Antigen	Häufigkeit (weisse Rasse) (%)	Hämolytische Erkrankung beim Feten?	Schwere der hämolytischen Erkrankung
Rhesus	D	85	ja	schwer
	c	80	ja	schwer
	E	30	ja	schwer
	e	98	ja	schwer
	C	70	ja	schwer
	E ^w	<<1	ja	schwer
	C ^w	<<1	ja	schwer
	C ^x	<<1	ja	schwer
	Ce(f)	<<1	ja	schwer
	Ce	<<1	ja	schwer
Ce ^s	<<1	ja	schwer	
Kell	K	9	ja	schwer
	k	99.8	ja	schwer
	Kp ^a	2	ja	leicht
	Kp ^b	99	ja	leicht
	Js ^a	<<1	ja	mässig
	Js ^b	>>99	ja	leicht
	K ^u	99	ja	leicht
Duffy	Fy ^a	67	ja	schwer
	Fy ^b	80	nein	
Kidd	Fy ³	>>99	ja	mässig
	Jk ^a	76	ja	schwer
	Jk ^b	24	ja	mittelschwer
MNSs	Jk ³	>>99	ja	schwer
	M	80	ja	schwer
	N	70	ja ?	mässig
S	S	55	ja	schwer
	s	88	ja	schwer
	U	>>99	ja	schwer
	P	P ₁	75	nein
P		>>99	nein	
Tj ^a		<<1	ja	schwer
Lutheran	Lu ^a	7	ja	leicht
	Lu ^b	99.8	ja	leicht
Diego	Dj ^a	<<1	ja	schwer
	Dj ^b	>>99	ja	schwer
Colton	Co ^a	99.8	ja	leicht ?
	Co ^b	9	nein	
Andere Antigene	Co ^a Co ^b	>>99	ja	leicht
	Mi ^a	<<1	ja	schwer
	Vw	<<1	ja	schwer
	Mur	<<1	ja	schwer
	Hil	<<1	ja	mittelschwer
	Hut	<<1	ja	mittelschwer
	Mt ^a	0.6	ja	schwer
Mt ^y	<<1	ja	schwer	

Tabelle 1: Schwere der hämolytischen Erkrankung in Abhängigkeit der betroffenen Antigene [1]

Immunhämatologische Untersuchungen in der Schwangerschaft

Zu Beginn der Schwangerschaft werden systematisch folgende Untersuchungen vorgenommen: Blutgruppe ABO-RhD, Rhesus- und Kell-Phänotypisierung und Screening auf irreguläre Antikörper. Das Screening auf irreguläre Antikörper wird anschliessend in verschiedenen Abständen je nach Land wiederholt. Wir schlagen vor, ein solches Screening gemäss Tabelle 2 vorzunehmen. Bei positivem Screening muss die Spezifität der Alloantikörper ermittelt werden, um die potenzielle Gefährlichkeit einzuschätzen. Ausserdem kann es sinnvoll sein, den Phänotyp des Vaters zu bestimmen: fehlt das entsprechende Gen, lässt sich ein Risiko der Entwicklung einer fetalen hämolytischen Anämie ausschliessen und die Alloimmunisierung kann auf eine andere Ursache als die Schwangerschaft zurückgeführt werden (natürliche Antikörper, Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten, frühere Schwangerschaften mit einem anderen Vater). Die Bestimmung des Antikörpertiters dient der Bestimmung des Hämolyserisikos, jedoch lässt sich damit nicht die Schwere der fetalen Anämie vorhersagen. Die Mehrzahl der Autoren legt einen Titer von 1:16 im indirekten Coombs-Test fest, ab dem es zum Tod des Feten kommen kann [1,2]. Im Kell-System wurden dagegen mehrere Fälle von fetaler Anämie mit Titern < 1:16 beschrieben. Der Test dient also der Bestimmung des Moments, ab dem es erforderlich ist, die Schwangerschaft mit anderen Mitteln als der Serologie zu überwachen. Die Entwicklung des Titers wird in Abständen von 2-4 Wochen bis zur 28. Schwangerschaftswoche, anschliessend alle 2 Wochen und eventuell sogar wöchentlich am Ende der Schwangerschaft verfolgt.

	Beginn der Schwangerschaft	24. Amenorrhoeo-woche	ab der 32. Amenorrhoeo-woche	2 Wochen nach speziellen Situationen* :
Rh negativ	↑	↑	↑	↑
Rh positiv	↑		↑	↑

* Transfusionen, Amniozentese, geburtshelferische Massnahmen, abdominales Trauma, drohende Fehlgeburt

Tabelle 2: Kalender für das Screening auf irreguläre AK bei nicht alloimmunisierten Schwangeren

RhD-Genotypisierung des Feten anhand von mütterlichem Plasma

Bei Rhesus-negativen Müttern kann, wenn der Vater Rhesus-positiv ist, eine Untersuchung auf RHD-Gen in der freien DNA des Feten, die im mütterlichen Blut zirkuliert, vorgenommen werden. Die Sensitivität des Tests beträgt 99,9% und der negative Vorhersagewert liegt bei 98,8%. Wenn der Fetus Rhesus-negativ ist, lassen sich durch diesen Test die präventive systematische Injektion von Immunglobulinen nach 28 Wochen (Reduktion um 40%) sowie gezielte Injektionen in Situationen eines Risikos fetomaternaler Hämorrhagien verringern. So lässt sich ab der 12. Schwangerschaftswoche das Risiko einer fetalen Hämolyse bei anti-D-alloimmunisierten Müttern beurteilen: es besteht kein Hämolyserisiko, wenn der Fetus Rhesus-negativ ist. Diese neue Technik könnte in den kommenden Jahren auf alle Rhesus-negativen Schwangeren angewendet werden [3].

Transfusionen bei der Entbindung

Beim zu transfundierenden Blut muss die ABO- und Rhesus-Kompatibilität berücksichtigt werden. Es darf keine Antigene enthalten, die für die Alloimmunisierung verantwortlich sind. Bei geburtshelferischen Notfällen, die häufig plötzlich und unerwartet eintreten, ist es wichtig, dass das Labor Kenntnis vom Vorliegen bereits identifizierter Alloantikörper erhält. Durch ein Screening auf irreguläre Antikörper in den Tagen vor der Entbindung oder bei der Aufnahme zur Entbindung lässt sich die Lieferfrist des Blutprodukts verkürzen, was die Sicherheit erhöht.

Präanalytik und Tarif

Erythrozyten-Alloantikörper, Monovette® EDTA KE, 7,5 ml (rot) :

- Screeningtest AL 1288,00, 33 Punkte
- Spezifikation mit Panel zu 8 bis 11 Testerythrozyten AL 1286,00, 66 Punkte
- Bestimmung des Antikörpertiters bei der Schwangerschaftsüberwachung AL 1289,00, 28 Punkte

Literatur

[1] D. Wirthner, P. Hohlfeld, J.-D. Tissot. Maladie hémolytique périnatale. J Gynecol Obstet Biol Reprod 1998;27:135-143
 [2] P. Hohlfeld, D. Wirthner, J.-D. Tissot. Maladie hémolytique périnatale. J Gynecol Obstet Biol Reprod 1998;27:265-276
 [3] J.-M. Minon et al. Routine fetal RHD genotyping with maternal plasma: a four-year experience in Belgium. Transfusion 2008;48(2):373-381

Kontaktperson

Dr. Pierre-Yves Lovey

pyves.lovey@ichv.ch