

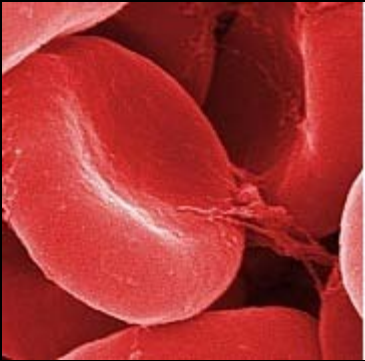
Rhesusinkompatibilität: Diagnostik und Therapie

Ernst Beinder
Klinik für Geburtshilfe
Universitätsspital Zürich

Sun and Sound – XVII Mediterranes Fortbildungsseminar
in Kos/Griechenland

Milestones

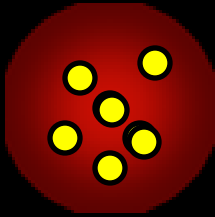
- 1901 Landsteiner: ABO System
- 1940 Levine und Stetson: Rhesus System
- 1945 Coombs: Anti-D Titer
- 1961 Liley: Anämiegrad durch Spektrophotometrie in FW



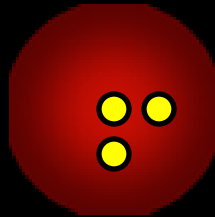
Blutgruppen

- Oberflächenproteine, die vom Immunsystem erkannt werden können
 - Funktion des Rhesus-Proteins: Zytoskelett, Ammoniumtransport
 - Funktion des Kell-Proteins: Zink-Endopeptidase

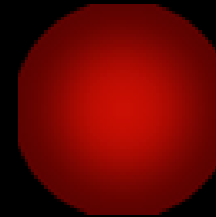
Rhesusprotein



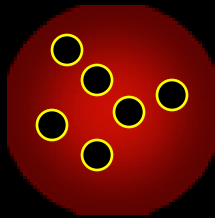
Rh D/D



Rh D/-

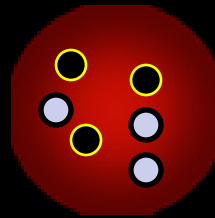


Rh-/-



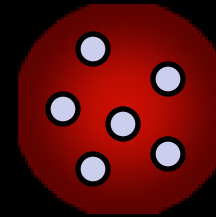
Rh C/C

Rh E/E



Rh C/c

Rh E/e



Rh c/c

Rh e/e

Immunisierung

- 1. Trimenon: sehr selten
- 2. und 3. Trimenon spontan in ca 1%
- Peripartal 4-9%
- Invasive Eingriffe Risiko unklar

Relevante Blutgruppenmerkmale

Blutgruppenmerkmal		Intrauterine Anämie?	Neonataler Ikterus?
A/B/0		nie	häufig
Rhesus	Rh D	oft (etwa 25% intrauterin transfusionspflichtig)	häufig
	Rh c	oft	häufig
	Rh C,e,E	gelegentlich	häufig
Kell (K1/2)		gelegentlich	häufig
Duffy (Fya/b)		selten	häufig
Kidd (Jka/b		selten	häufig

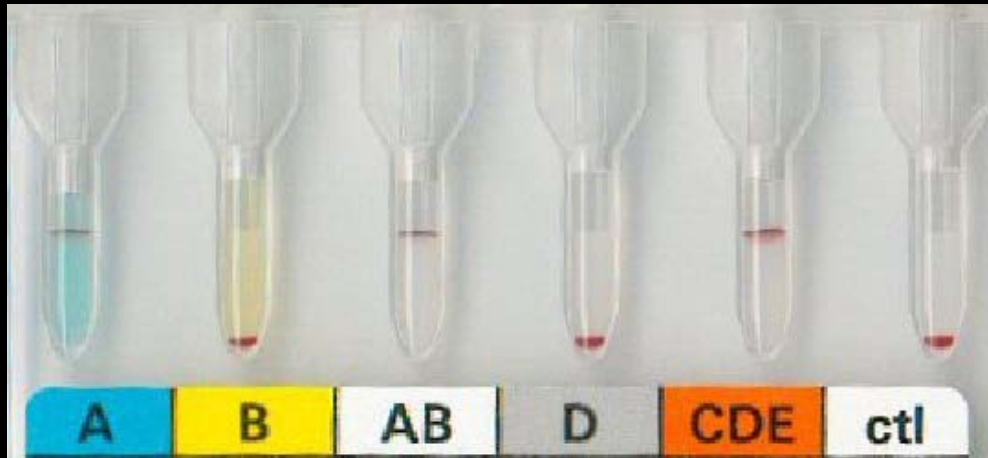
Blutgruppenmerkmal	Häufigkeit Schweiz	Häufigkeit Schwarz-Afrika	Häufigkeit Asien
A	47 %	27 %	28 %
0	41 %	49 %	43 %
B	11 %	20 %	27 %
AB	5%	4 %	5 %
Rh D positiv	85%	95-97 %	99 %
Rh D negativ	15 %	3-5 %	1 %
Kell negativ	91 %	98 %	99.5 %
Kell positiv	9 %	2 %	0.5 %

Die zwei entscheidenden Fragen bei Rhesusinkompatibilität

- Hat der Fet die ungünstige Variante?
- Falls ja: ist eine therapiebedürftige Anämie vorhanden?

Diagnostik von Blutgruppenmerkmalen beim Feten

- Serologie
 - Aus fetalem Blut
- Molekulare Diagnostik
 - Aus fetalem Blut
 - Aus Fruchtwasser
 - Aus fetaler DNA in maternalem Blut



zellfreie fetale DNA im mütterlichen Blut

- Ab 4. SW
- HWZ 16 min
- 2 Stunden nach Geburt nicht mehr nachweisbar
- 3-6% der gesamten zellfreien DNA ist vom Feten (Lo et al. 1997)

Van der Schoot E, Hahn S, Chitty LS 2009, Seminars in Fetal and Neonatal Medicine

Autor	Technik	Zahl	SW-Alter	Genauigkeit (%)
Lo et al 1998	RT-PCR	8	7-14	78
		22	15-23	100
		8	37-41	100
Faas et al 1998	Single PCR	18	18-19	100
Costa et al 2002	Duplex RT-PCR	102	8-14	100
Van der Schoot et al 2004	RT-QPCR	1549	28-30	99.3
Finning et al 2004	RT-QPCR	283		99
Rouillac et al 2004		851		98
Gautier et al 2005	RT-QPCR	285		100
Finning et al 2008	RT-QPCR	1936	28-29	95.5

Die zwei entscheidenden Fragen bei Rhesusinkompatibilität

- Hat der Fet die ungünstige Variante?
- Falls ja: ist eine therapiebedürftige Anämie vorhanden?

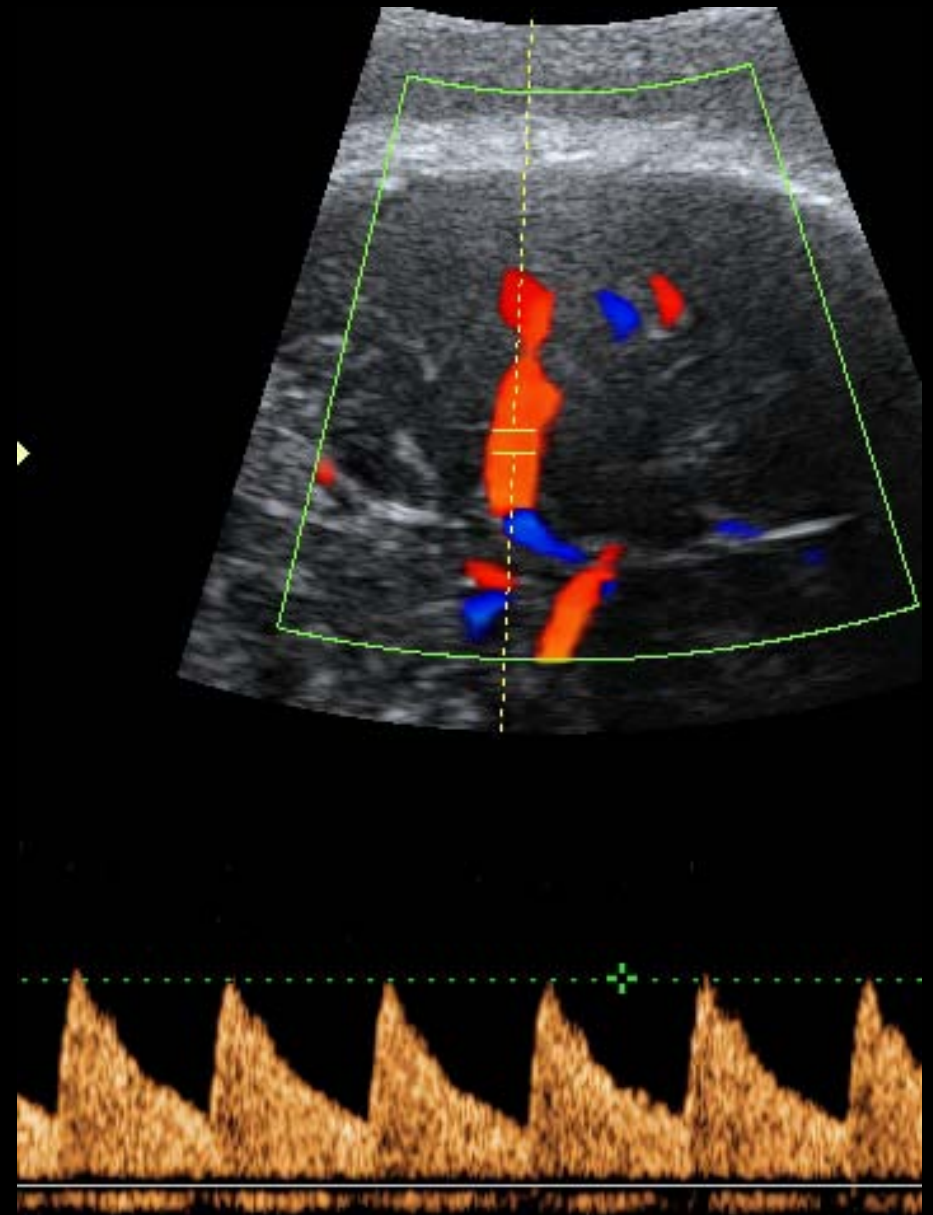
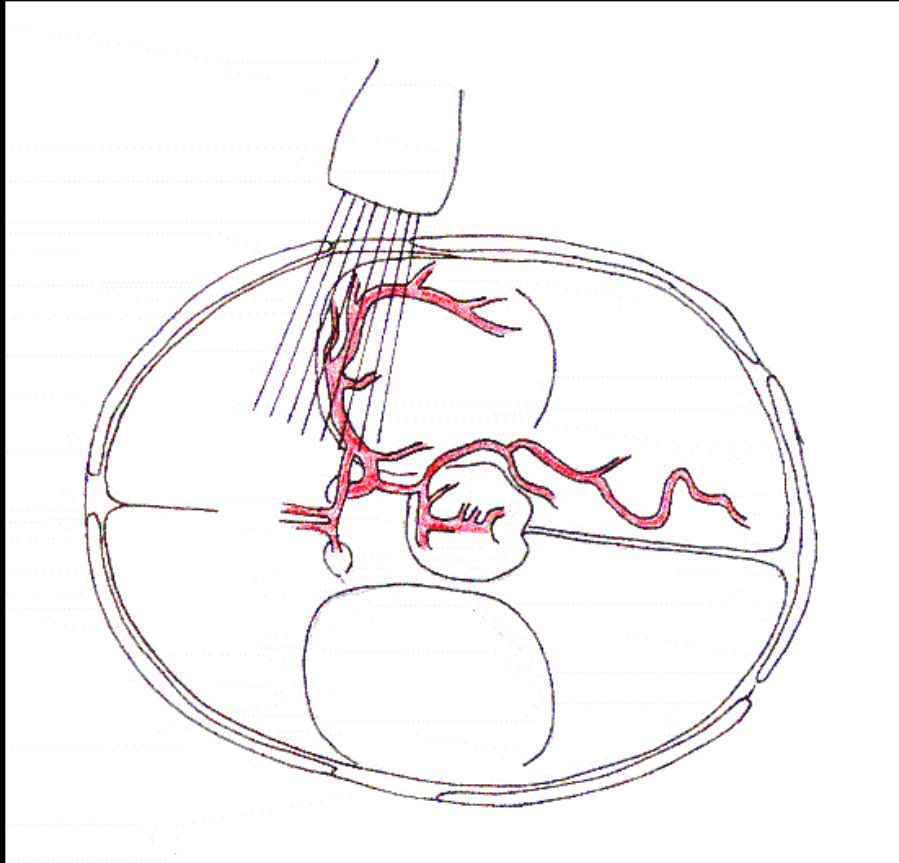
Abschätzen der fetalen Anämie

- Invasiv
 - Serielle Amniozentesen und $\Delta 450$ Spektrophotometrie
 - Serielle Chordozentesen
- Nichtinvasiv
 - Antikörpertiterbestimmung
 - Ultraschall
 - Dopplerultraschall

Doppler zur Abschätzung der fetalen Anämie

- TAV_{mean} Aorta Rightmire 1986
- V_{max} Nabelvene Oepkes et al 1994
- V_{max} ACM Mari et al 1995
- V_{max} Ao Steine et al 1995

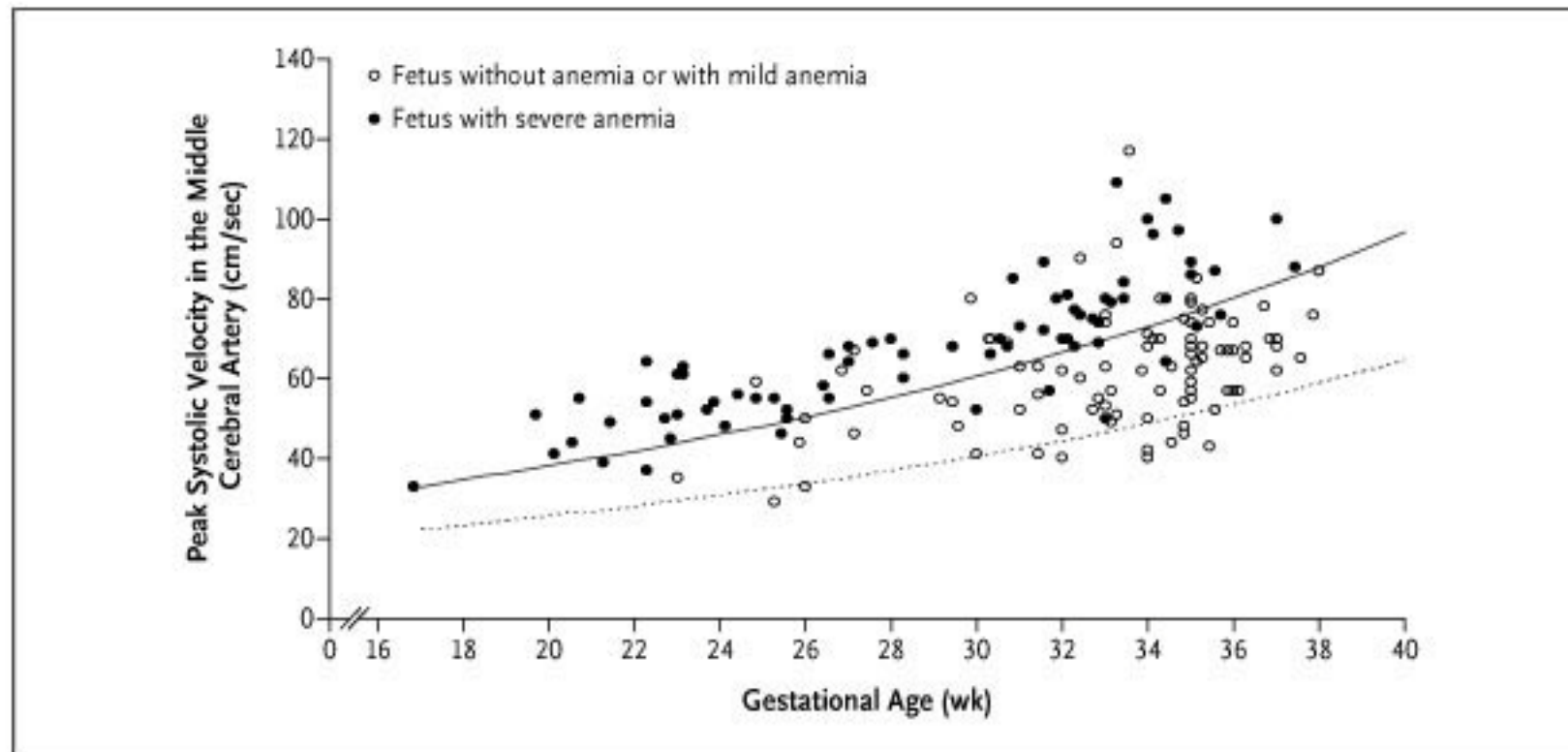
ACM v_{max}: wie korrekt messen?



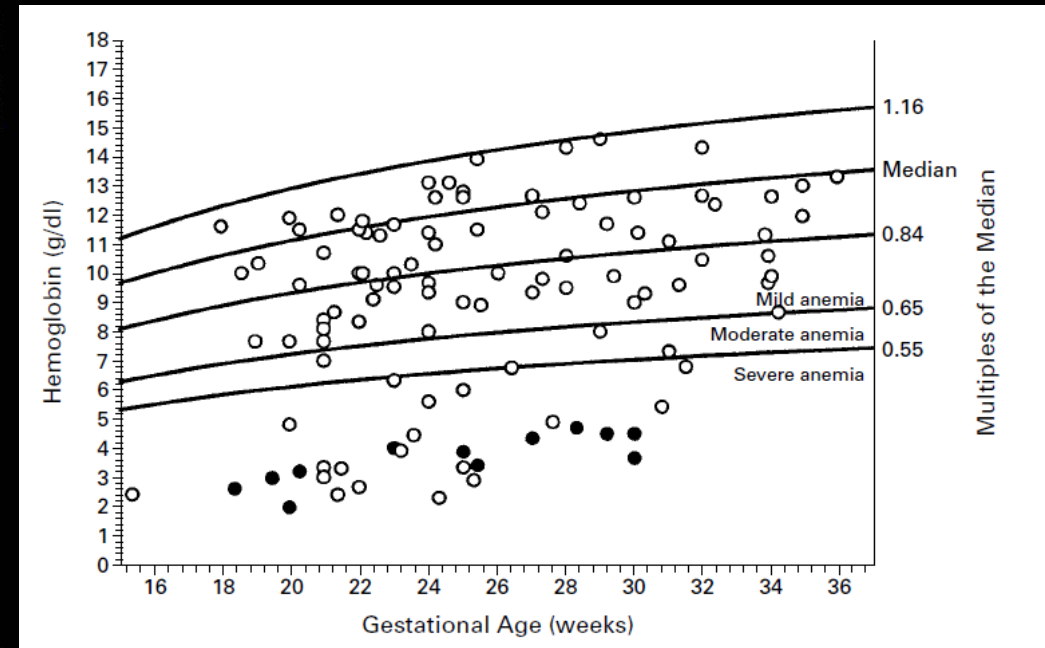
	Sensitivit ät	Spezifität	Exaktheit
ACM vmax	88%	82%	85%
ΔOD_{450}	76%	77%	76%

Oepkes et al., NEJM 2006

Time to put the
needles away



Welcher Parameter zeigt am Besten eine fetale Anämie an?



Dukler et al., AJOG 2003

Mari et al., NEJM 2000

Welcher Parameter zeigt am Besten eine fetale Anämie an?

Dukler et al.,
AJOG 2003

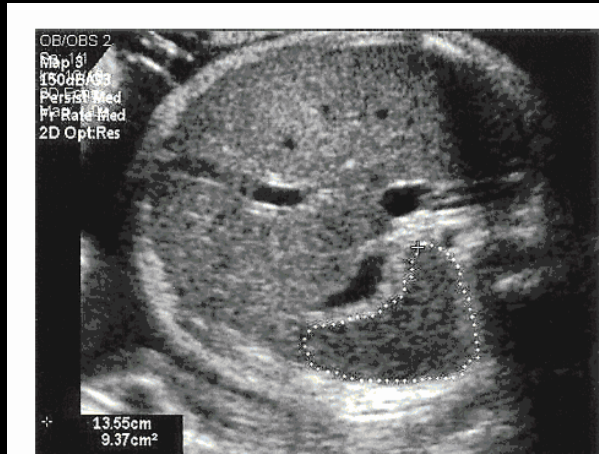


Fig 3. Ultrasound image of cross-section through fetal abdomen, with measurement of spleen perimeter.

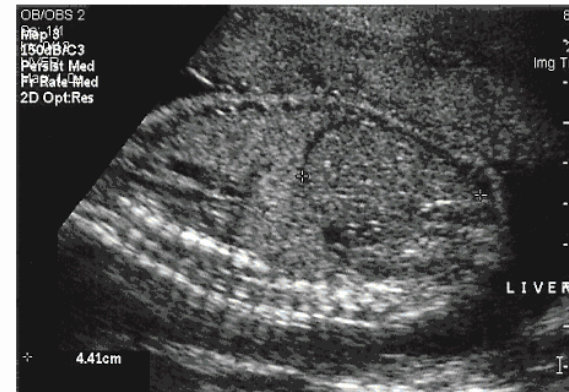


Fig 4. Ultrasound image of sagittal section through right side of fetal abdomen, with measurement of liver length.

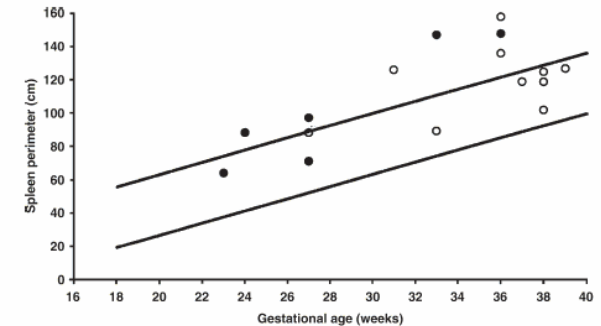


Fig 7. Fetal spleen perimeter velocity values at time of first FBS or at delivery. *Closed symbols*, Severely anemic fetuses; *open circles*, nonanemic fetuses. *Lines*, 95% CI for normal pregnancies.

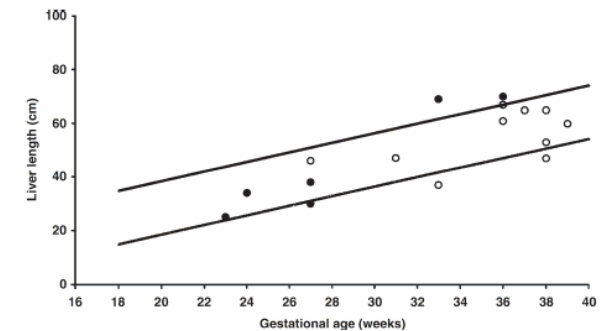


Fig 8. Fetal liver length at time of first FBS or at delivery. *Closed symbols*, Severely anemic fetuses; *open circles*, nonanemic fetuses. *Lines*, 95% CI for normal pregnancies.

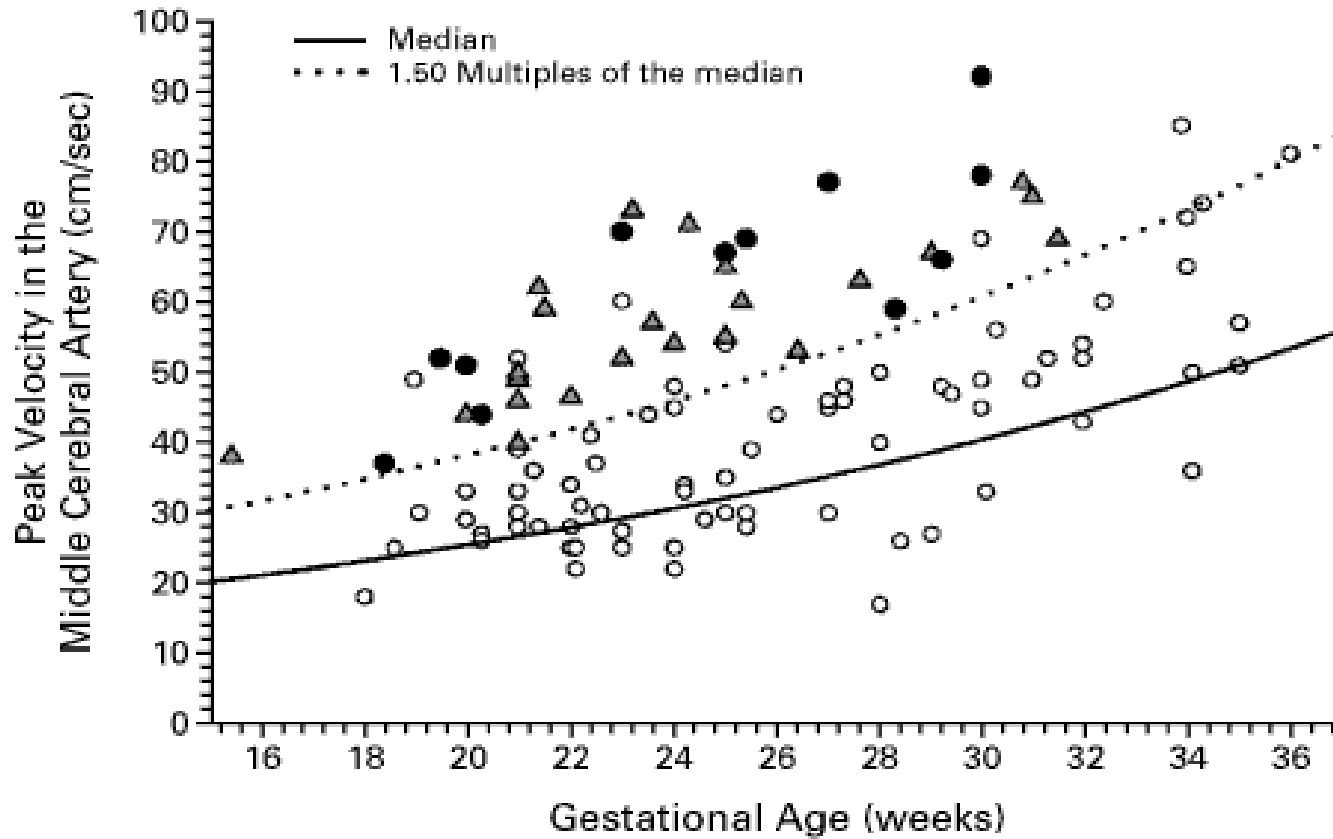
Welcher Parameter zeigt am Besten eine fetale Anämie an?

- Vumb v_{max}
- Leber- und Milzgrösse
- Fruchtwassermenge
- Plazentadicke
- Trikuspidalisregurgitation

Abschätzen der fetalen Anämie

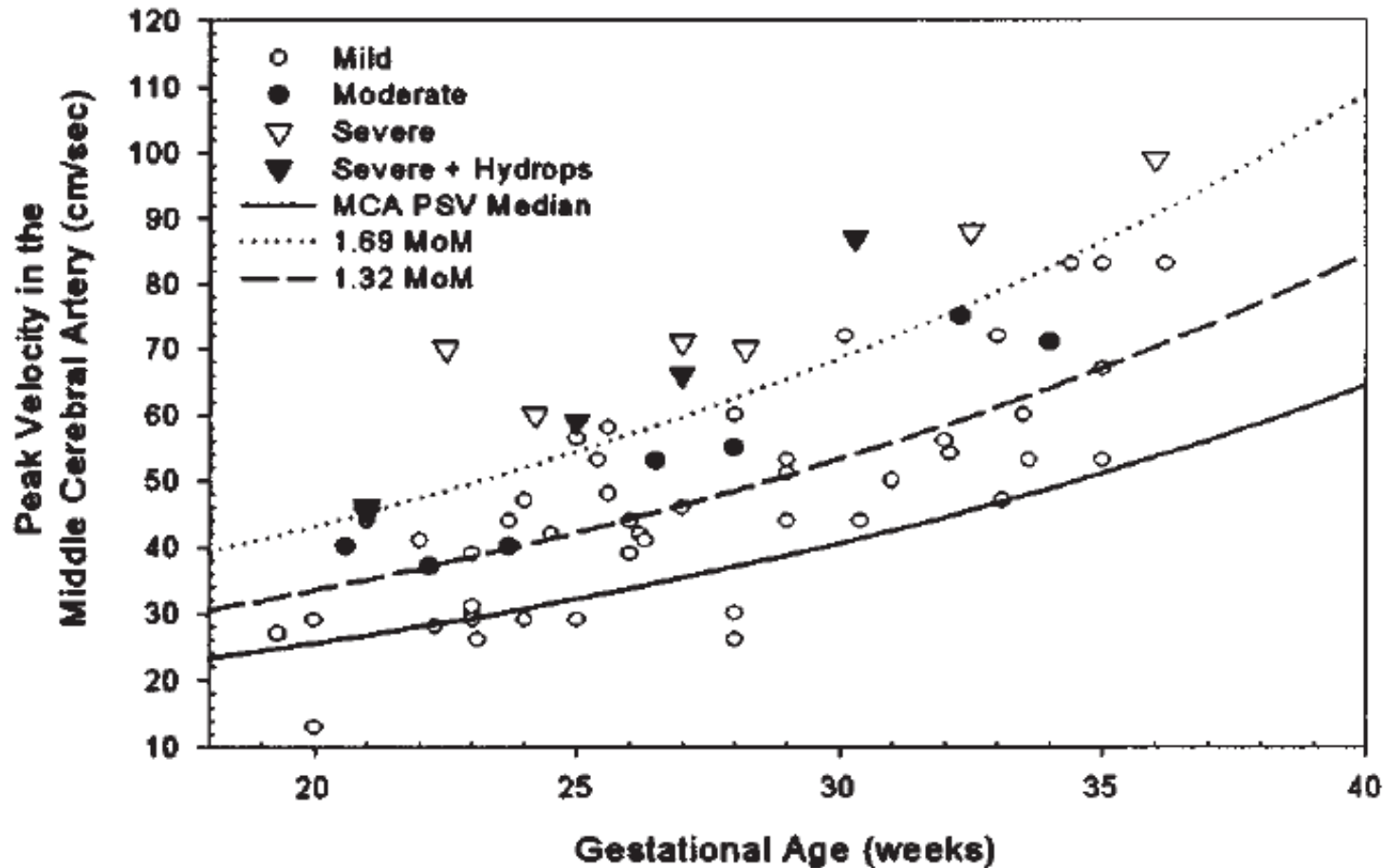
- Invasiv
 - Serielle Amniozentesen und $\Delta 450$ Spektrophotometrie
 - Serielle Chordozentesen
- Nichtinvasiv
 - Antikörpertiterbestimmung (<1:16 fetale Anämie sehr unwahrscheinlich, höhere Titer mit schwacher Assoziation zur fetalen Anämie)
 - Ultraschall (mit schlechter Sensitivität)
 - Dopplerultraschall

V_{max} -Werte der ACM und Hb-Werte

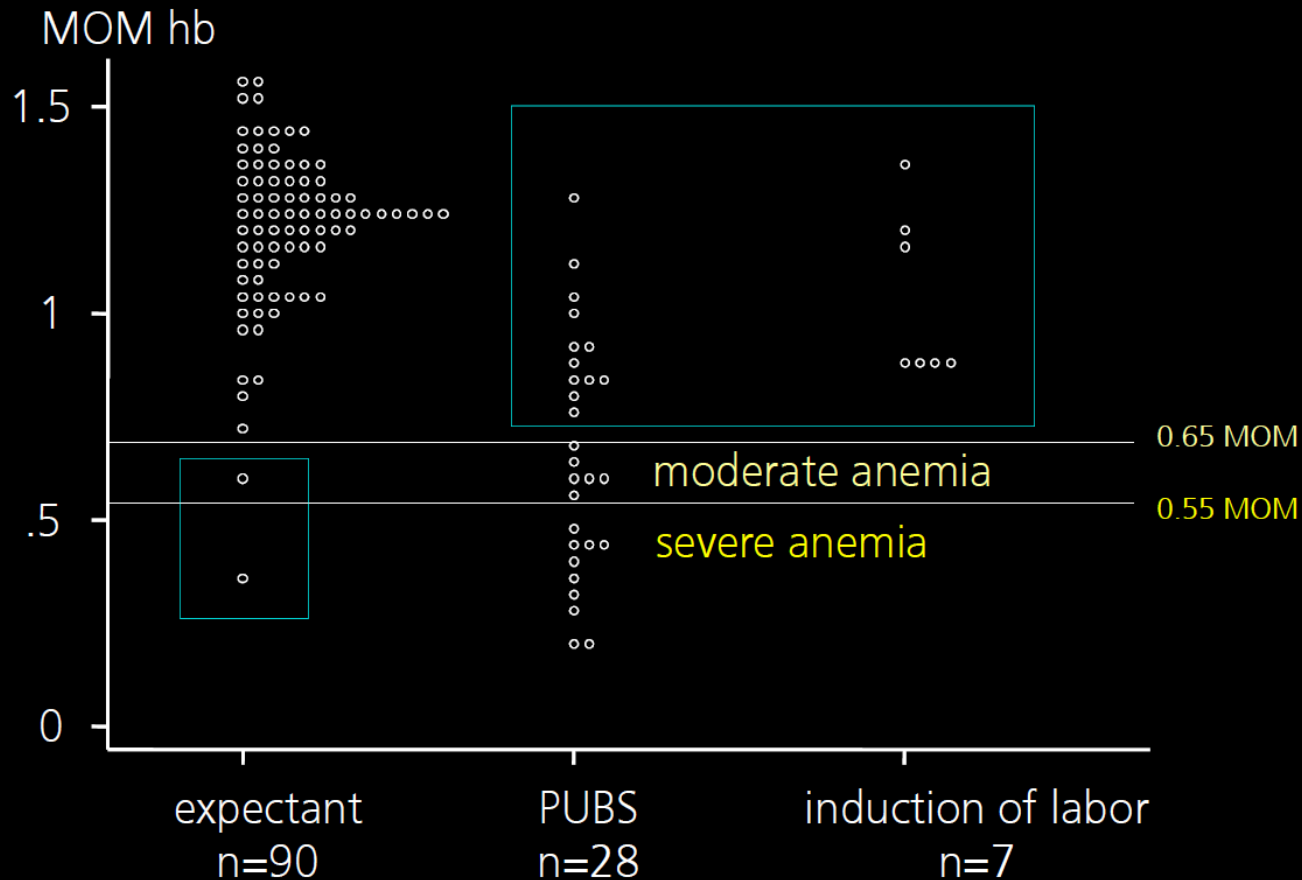


- keine/milde Anämie
- ▲ mäßige/schwere Anämie
- Hydrops

Detti et al. AJOG 2001;165:1048: Planung der 2. IUT



Zimmermann et al. Br J Obstet Gynaecol 2002;109:746 Intention to treat study



Algorithmus zum Vorgehen bei ACM v_{max} Messung

V_{max} normal
(und sonstiger US
Normal)



Kontrolle alle
7-14 Tage

V_{max} erhöht
(und sonstiger US
normal)



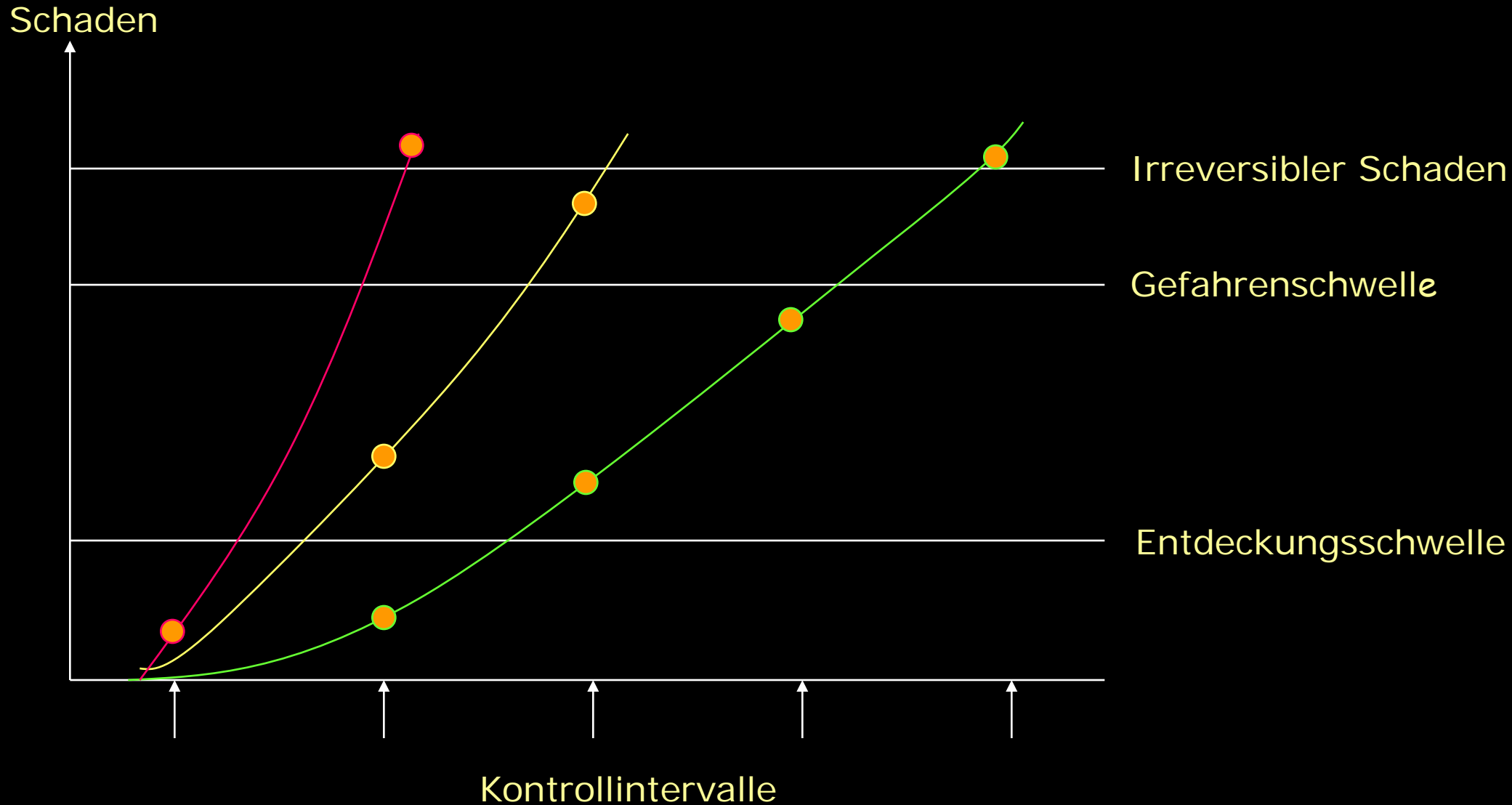
Kurzfristige
Kontrolle in 2-
3 Tagen: bei
Persistenz: IUT

V_{max} erhöht
(und sonstiger US
auffällig)



< 35 SW: IUT
> 35 SW: Entbindung

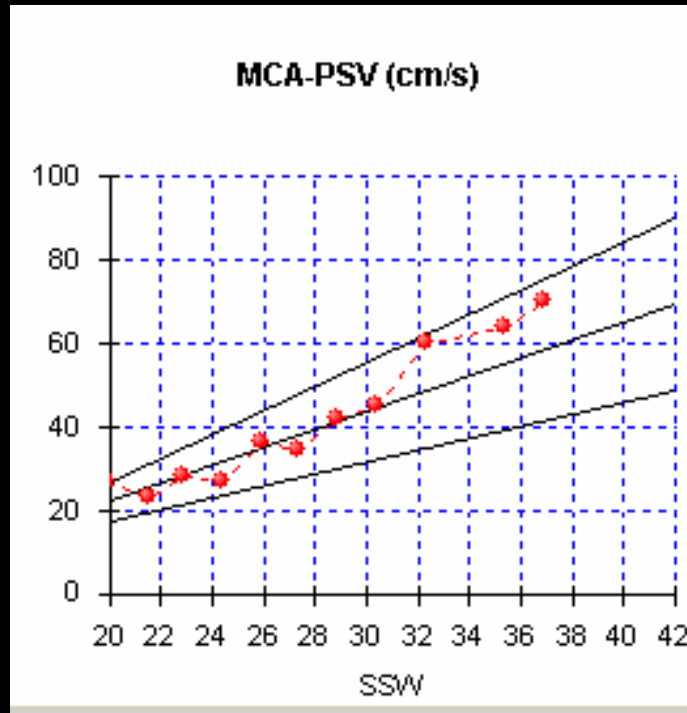
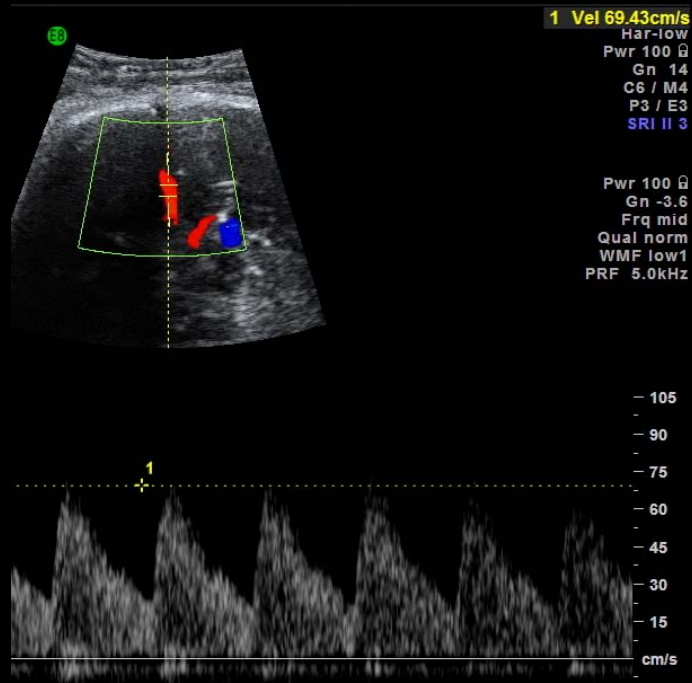
das richtige Kontrollintervall



das richtige Kontrollintervall

- ACM v_{max} ist nur zum Timing der ersten Chordozentese/IUT evaluiert
- Kontrollen sollten je nach Anamnese alle 7 bis 10 Tage sein
- Nach erster IUT individuelles Vorgehen unter Einbezug der ACM v_{max}

Management und Fehlerquellen



- Sensitivität von ACM v_{max} nimmt im Verlauf der Schwangerschaft ab (Zimmermann et al BJOG 2002)

IUT am USZ: Vergleich mit der Literatur

Autor	Survival mit Hydrops	Survival ohne Hydrops	Total
Rodeck, Nicolaides (1984)	11/15 (73%)	7/10 (70%)	72%
Weiner (1991)	11/13 (85%)	35/35 (100%)	96%
Sampson (1994)	20/33 (61%)	39/45 (87%)	76%
Harman (1995)	36/49 (73%)	78/80 (98%)	88%
Grab (1999)	7/11 (64%)	28/32 (88%)	81%
Van Kamp (2004)	62/80 (78%)	119/130 (92%)	86%
Eigene (2009)	4/7 (57%)	15/16 (94%)	83%

Weitere Indikationen für ACM vmax

- Kell-Inkompatibilität
- Parvovirus B19 Infektion der Mutter
- Fetomaternale Transfusion
- Fetofetales Transfusionssyndrom (v.a. nach Laser)
- (IUGR)
- (α -Thalassämie)

