

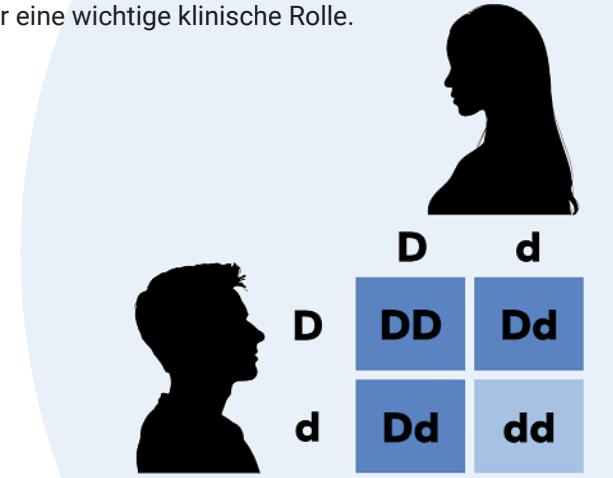
## Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors D aus dem mütterlichen Blut

INFORMATIONSBROSCHÜRE

LABPOINT

## Definition Rhesusfaktor D

Neben dem ABO-System ist der Rhesusfaktor D (RhD) das wichtigste Blutgruppenmerkmal welches bestimmt, ob das Blut zweier Personen miteinander kompatibel ist. Der Rhesusfaktor D (auch Antigen D genannt) ist ein Oberflächenprotein auf den Erythrozyten (rote Blutkörperchen). Bei Vorhandensein des Antigens D auf den Erythrozyten spricht man von «Rhesus positiv» (RhD+), bei Fehlen dieses Proteins von «Rhesus negativ» (RhD-). Ungefähr 85% der Bevölkerung ist RhD+, nur ca. 15% ist RhD-. In seltenen Fällen (0.2 – 0.5% der Bevölkerung) findet man eine Rhesusfaktor-Variante, welche weder eindeutig RhD+ noch eindeutig RhD- ist. Der Rhesusfaktor D wird dominant vererbt und ist bei Bluttransfusionen von essentieller Bedeutung. Auch in der Schwangerschaft spielt er eine wichtige klinische Rolle.



Vererbung des Rhesusfaktors. Dunkelblau: RhD+, hellblau: RhD-

## RHESUSFAKTOR D IN DER SCHWANGERSCHAFT

Während der Schwangerschaft kann es zur Rhesus-Unverträglichkeit zwischen Mutter und Kind kommen, was fetomaternale-Inkompatibilität oder Rhesus-Inkompatibilität genannt wird. Die Rhesus-Inkompatibilität kann zur lebensbedrohlichen hämolytischen Krankheit beim Fetus führen. Peri-

natal resultiert eine Hämolyse-bedingte Anämie des Neugeborenen. Diese Zerstörung der roten Blutkörperchen führt auch zur Produktion von Bilirubin, welches sich in der Haut oder anderen Geweben ansammelt, bis sich schliesslich ein Kernikterus bildet. In diesem Fall spricht man von der **hämolytischen Krankheit beim Fetus und beim Neugeborenen**, auch **Morbus haemolyticus neonatorum (MHN)** genannt.

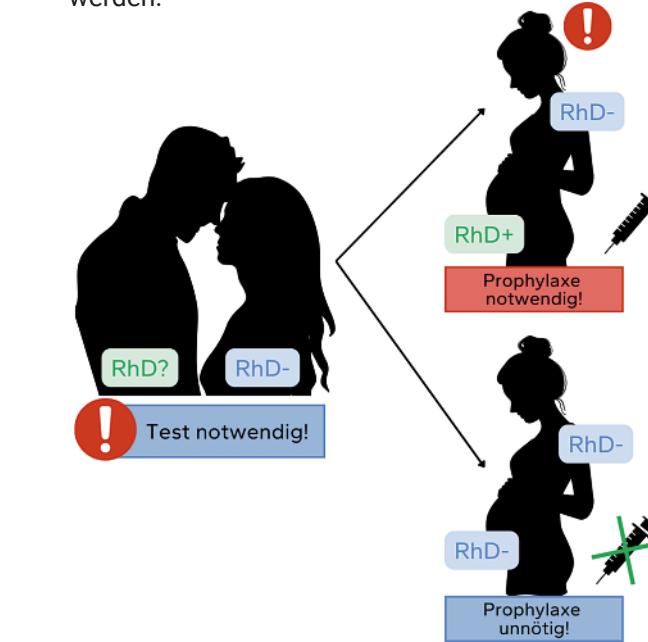
Aus diesen Gründen empfiehlt die Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG), den **fetalen RHD-Gentest mit zellfreier fetaler DNA (cffDNA)** bei allen RhD-negativen Schwangeren durchzuführen (Expertenbrief Nr. 68).

Ist die **Mutter RhD+**, sind keine den Rhesusfaktor-betreffenden Inkompatibilitätsprobleme zu erwarten. Auch dann nicht, wenn der Vater RhD- ist. Da die Mutter keine Antikörper gegen ihre eigenen Oberflächenproteine der Erythrozyten (D-Antigen) bildet, bildet sie auch keine Antikörper gegen die des Fetus.

Ist die **Mutter RhD-**, ist Vorsicht geboten. Ist der Vater ebenfalls RhD- wird der Fetus RhD- sein und es kommt zu keiner Rhesus-Inkompatibilität. Ist der Vater jedoch RhD+ ist das Risiko für Komplikationen vorhanden, wenn der Fetus RhD+ ist. Bei dieser Konstellation ist der Test «Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors D» (RHD-Test) nötig. Mit ihm lässt sich genau feststellen, ob der Fetus einer RhD- Mutter und eines RhD+ Vaters den Phänotyp RhD+ oder RhD-haben wird. Um Gewissheit zu haben, empfiehlt die SGGG allen RhD- Müttern den RHD-Test auf fetaler DNA, unabhängig vom Rhesusfaktor des Vaters.

Die RhD- Mutter kann sich in der 1. Schwangerschaft im Falle eines RhD+ Fetus sensibilisieren und bildet Antikörper gegen das D-Antigen auf den Erythrozyten des Fetus. Diese Immunantwort findet

nur statt, wenn das Blut der Mutter und das des Fetus während der Schwangerschaft oder bei der Geburt miteinander in Kontakt kommen. Während der 1. sensibilisierenden Schwangerschaft sind noch keine RhD Komplikationen beim Fetus zu erwarten. In den darauf folgenden Schwangerschaften durchdringen diese permanent aktiven Antikörper der Mutter die Plazentaschranke und zerstören die RhD+ Erythrozyten des Fetus. Die daraus resultierenden Komplikationen sind oben als Morbus haemolyticus neonatorum (MHN) beschrieben. Das Vorhandensein dieser Antikörper bei der Mutter kann mittels eines Antikörpertests nachgewiesen werden.



Die SGGG empfiehlt allen RhD- Müttern den RHD-Test auf fetaler DNA, um die Rhesusprophylaxe gezielt durchführen zu können. Andere Gründe für die Bildung maternaler Antikörper gegen RhD+ Erythrozyten:

- Bluttransfusion mit RhD+ Blut an eine RhD- Frau
- Aborte und Schwangerschaftsabbrüche



## ANTI-D-PROPHYLAXE

Eine Rhesusfaktor-Inkompatibilität lässt sich mit einer Anti-D Immunprophylaxe vermeiden.

Bei der Routinekontrolle zwischen der 8. bis 12. Schwangerschaftswoche (SSW) wird bei jeder Frau die Blutgruppe (ABO), der Rhesusfaktor (inkl. Varianten), das Vorhandensein von Anti-RhD+ Antikörpern sowie anderer erythrozytärer Antikörper bestimmt. Die SGGG empfiehlt bei allen RhD- Schwangeren die Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors aus mütterlichem Blut (zellfreie fetale DNA) zwischen der 18. und 24. SSW.

Durch die Bestimmung des fetalen Rhesusfaktors kann vermieden werden, dass die Anti-D-Prophylaxe unnötigerweise bei allen RhD- Müttern durchgeführt wird. Die SGGG hat folgendes Schema ausgearbeitet:



Die Anti-D-Prophylaxe wird nach den Empfehlungen der SGGG verabreicht.

## TEST ZUR BESTIMMUNG DES FETALEN RHESUSFAKTORS D

Der FetoGnost® KIT RHD-Test kann durch eine venöse Blutentnahme bei der RhD- Mutter ab der 11. SSW durchgeführt werden, wird von der SGGG jedoch erst ab der 18. SSW empfohlen. Der Test ist sowohl für nicht immunisierte Patientinnen als auch für bereits immunisierte Patientinnen validiert.

Die zellfreie fetale DNA (cff DNA) wird mittels einer herkömmlichen Extraktionstechnik aus dem mütterlichen Plasma gewonnen. Die Exons 5, 7 und 10 des

RHD Gens werden anschliessend mittels Real-Time PCR amplifiziert, wobei zwei Ergebnisse möglich sind:

- Eine fehlende Amplifikation weist auf das Fehlen des *RHD* Gens beim Fetus hin: Der fetale Genotyp ist RHD negativ.
- Eine vorhandene Amplifikation weist auf das Vorhandensein des *RHD* Gens beim Fetus hin: Der fetale Genotyp ist RHD positiv.

Von seltenen Ausnahmen abgesehen zeigt ein RHD-positiver Genotyp, dass der Fetus das RhD Antigen auf seinen Erythrozyten exprimiert und somit den Phänotyp RhD+ hat. Der FetoGnost-Test ist auch für Mehrlingsschwangeren validiert.

Der FetoGnost® KIT RHD-Test erfüllt die Anforderungen an CE-IVD In-vitro-Diagnostika volumfähig und ermöglicht eine schnelle und nicht-invasive Identifizierung des fetalen *RHD* Gens. Eine Studie mit 2968 Teilnehmerinnen ergab eine Testsensitivität von >99,9 % und eine Spezifität von >98,9 %. Die Nachweisgrenze für die Exons 5, 7 und 10 lag in 95 % der Fälle bei 13, 8 und 7 Kopien/Reaktion. Bei den 203 untersuchten Mehrlingsschwangeren wurden keine falsch-positiven oder falsch-negativen Ergebnisse beobachtet.

## PROBEENTNAHME UND PRÄANALYTIK

Die Analyse des Rhesusfaktors aus der fetalen DNA wird aus ca. 10 ml nicht zentrifugiertem mütterlichem EDTA-Blut durchgeführt. Eine besondere Vorbereitung der Patientin und der Probe ist nicht erforderlich.

Die Menge der fetalen DNA im mütterlichen Blut nimmt mit jeder Schwangerschaftswoche zu. Um

das Risiko eines falsch negativen Ergebnisses zu minimieren, wird die RHD Genotypisierung erst ab der 18. SSW empfohlen.

Das Röhrchen muss mit dem Vor- und Nachnamen sowie dem Geburtsdatum der Schwangeren beschriftet sein. Zudem benötigen wir Informationen über das Probeentnahmedatum, die Schwangerschaftswoche sowie die Anzahl der Feten.

Die Probe sollte bei Raumtemperatur aufbewahrt und innerhalb von 24 Stunden an unser Labor geschickt werden (nicht einfrieren oder erhitzen).

## KOSTEN

Die Kosten für die Bestimmung des RHD-Genotyps aus der zellfreien fetalen DNA werden nur einmal pro Schwangerschaft von der Krankenkasse übernommen:

Code	Titel	TP	CHF
6604.50	Molekulare Genotypisierung (x2)	100.8 (x2)	<b>201.60</b>
6001.03	Extraktion von menschlichen Nukleinsäuren	54.9	<b>54.90</b>
4700.00	Bearbeitungsgebühr	21.6	<b>21.60</b>

Wenn das Ergebnis des vor der 18. SSW durchgeführten Tests darauf hindeutet, dass der Fetus RHD ist, wird dringend empfohlen, nach der 18. SSW erneut einen RHD-Test durchzuführen.

## ZUSAMMENFASSUNG

Der FetoGnost® KIT RHD-Test ermöglicht eine zuverlässige, nicht-invasive Bestimmung des fetalen *RHD* Gens aus mütterlichem Blut ab der 11. Schwangerschaftswoche. Das Testresultat ermöglicht die gezielte Anti-D-Prophylaxe bei RhD negativen Schwangeren mit einem RhD positiven Fetus.

## REFERENZEN

Expertenbrief Nr. 68, Empfehlungen zur Anti-D Immunglobulin-Gabe in der Schwangerschaft (=Anti-D-Prophylaxe). M. Hodel, S. Lejon Crottet, L. Raio, R. Zimmermann, O. Lapaire, G. Canellini, C. Henny, C. Niederhauser, S. Waldvogel, S. Fontana. Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe 2020.

Diagnostic performance of the noninvasive prenatal FetoGnost RhD assay for the prediction of the fetal RhD blood group status. Tobias J Legler, Sandra Lührig, Irina Korschineck and Dieter Schwartz. Arch Gynecol Obstet. 2021;304(5):1191-1196. doi: 10.1007/s00404-021-06055-1.

## FÜR WEITERE INFORMATIONEN:

**LabPoint Medizinische Laboratorien AG**  
**Abteilung Medizinische Genetik**  
Route de la Plaine 49  
CH-1580 Avenches  
Telefon: +41 58 105 00 00  
info@mylabpoint.ch  
giuditta.filippini@mylabpoint.ch